Strasbourg 1975

AZA-2 TRIENES-1,3,5
SYNTHESE, STRUCTURE ET PROPRIETES

par
Antoine CHRISTEN
Ingénieur-Chimiste E. S. C. M.

MULHOUSE 1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550001_0002

THESE

présentée devant le
CENTRE UNIVERSITAIRE DU HAUT-RHIN

et

L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

pour obtenir le titre de
DOCTEUR-INGENIEUR

par
Antoine CHRISTEN
Ingénieur-Chimiste E. S. C. M.

AZA-2 TRIENES-1,3,5
SYNTHESE, STRUCTURE ET PROPRIETES

Soutenue le 11 octobre 1975
devant la Commission d'Examen
Mme J. BRINI
MM. J. STREITH
J.P. FLEURY

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

CENTRE UNIVERSITAIRE DU HAUT-RHIN

MULHOUSE

Président : P. TAGLANG

Vice-Président : C. HELLER

Secrétaire Général : Y. LEBLANC

PROFESSEURS, MAITRES DE CONFERENCES, MAITRES DE RECHERCHE RESPONSABLES DES DOCTORATS ès-SCIENCES.

PROFESSEURS

P. TAGLANG	T	Physique
J.B. DONNET	TTP	Chimie Physique
R. WEY	TTP	Chimie
H. DANAN	PSC	Physique
J. STREITH	TTP	Chimie
J. MARTINET	TTP	Mathématiques (détaché au Ministère des affaires étrangères année 1973/74)
G. SCHIFFMANN	PSC	Mathématiques
J. FAURE	PSC	Chimie Physique
F. SCHMITT	PSC	Physique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme C. WINTER	Physique
A. JAEGLE	Physique
A. KALT	Chimie Physique
R. LUTZ	Mathématiques

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES EN FONCTION à l'I.U.T.

G. PERNY	T	Physique appliquée
G. METZGER	PSC	Physique électronique
R. MANQUENOUILLE	M.	de Confér. Mathématiques appl.
B. LAVILLE SAINT MARTIN	M.	de Confér. Physique appliquée
R. STEIN	M.	de Confér. Physique électronique

MAITRES DE RECHERCHE

J. LAHAYE	MR	Physicochimie Atomique et Ionique
B. SIFFERT	MR	Cristallographie et Minéralogie

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR

STRASBOURG

Président : Professeur P. KARLI

Vice-Présidents : Professeur A. CHAUMONT
Professeur H. DURANTON

Secrétaire Général : G. KIEHL

PROFESSEURS, MAITRES DE CONFERENCES, DIRECTEURS ET MAITRES DE RECHERCHE des U.E.R. RESPONSABLES DES DOCTORATS ES-SCIENCES.

Doyens honoraires : P. LACROUTE, H.J. MARESQUELLE, J.H. VIVIEN, G. MILLOT

Professeurs honoraires : P. de BEAUCHAMP, L. BOISSELET, J. BYE, H. CARTAN G. CERF, C. CHABAUTY, A. CHRETIEN, J. DENY, Ch. EHRESMANN, H. FORESTIER, Mlle S. GILLET, A. HEE, R. HOCART, G. LEMEE, P. L'HERITIER, A. LICHNEROWICZ, A. MAILLARD, H.J. MARESQUELLE, L. NEEL, J. PARROD, R. ROHMER, Ch. SADRON, H. SAUCIER, H. VILLAT, H. WEISS, Et. WOLFF, J. YVON.

Maître de Conférence honoraire : R. WEIL

Professeurs :

J.	ROTHE	Physique du Globe
P.	LACROUTE	Astronomie
J.H.	VIVIEN	Zool. et Embryol. expérimentale
S.	GORODETZKY	Phys. Gén. et Physique Nucléaire
L.	SACKMANN	Mécanique des Fluides
M.	PEREY	Chimie Nucléaire
S.	GOLDSZTAUB	Minéralogie et Pétrographie
P.	JOLY	Biologie générale
H.	BENOIT	Physicochimie macromoléculaire
G.	MILLOT	Géologie et Paléontologie
R.	LECOLAZET	Physique du Globe
A.	GAGNIEU	Botanique
F.	STUTINSKY	Physiologie générale
B.	WURTZ	Chimie biologique
J.	BRENET	Electrochimie
J.P.	EBEL	Chimie biologique
G.	OURISSON	Chimie
A.	COCHE	Physique Nucléaire
R.	CERF	Physique Générale
A.	DELUZARCHE	Chimie
R.	ARMBRUSTER	Physique
A.	ROCHE	Physique du Globe

L.	HIRTH	Microbiologie
A.	FUCHS	Mécanique rationnelle
A.	GALLMANN	Physique
P.	MIALHE	Physiologie animale
D.	MAGNAC	Physique
M.	DAUNE	Biophysique
J.P.	ADLOFF	Chimie Nucléaire
D.	BERNARD	Méthode mathématique de la Physique
E.	DANIEL	Physique expérimentale
P.	CHEVALLIER	Physique
G.	REEB	Topologie
J.	WUCHER	Physique
M.	BRINI	Chimie
H.	DURANTON	Botanique
R.	WEISS	Chimie
P.	FEDERLIN	Chimie
J.P.	SCHWING	Chimie
M.	SIESKING	Physique
G.	MONSONEGO	Physique Théorique
C.	WIPPLER	Physicoch. des Hts Polymères industr.
G.	WEILL	Physique
A.	CLAUSS	Chimie
E.	FOLLENIUS	Zoologie
J.	LUCAS	Géologie
J.J.	THIEBOLD	Biologie animale
G.	GLAESER	Mathématiques
J.H.	WEIL	Chimie biologique
D.	FOATA	Mathématiques
H.	DANAN	Physique Atomique et Physique du Solide
X.	FERNIQUE	Mathématiques
Fr.	GAUTIER	Physique
G.	SUTTER	Physique électronique
V.	AVANISSIAN	Analyse supérieure
Fr.	LACROUTE	Biologie végétale
J.P.	EBERHART	Minéralogie
J.M.	LEHN	Chimie
Cl.	ROBERT	Physique
Fr.	BECKER	Physique mathématique
Fr.	SCHALLER	Biologie générale
Fr.	GAULT	Chimie organique
M.	GOUNOT	Botanique
J.	DEHAND	Chimie minérale
Cl.	GODBILLON	Mathématiques
J.	ROUX	Botanique
R.	VOLTZ	Physique théorique
A.	MICHARD	Géologie
Y.	BOULANGER	Chimie biologique
J.J.	RIEHL	Chimie
R.	GERARD	Mathématiques
M.	DAIRE	Chimie Phys. ind. et Sc. des Matériaux
G.	DUNOYER de SEGONZAC	Géologie
J.P.	JOUANOLOU	Mathématiques
Cl.	DELLACHERIE	Mathématiques
Ph.	RICHARD	Physiologie animale
J.P.	RAMIS	Mathématiques générales

Ph.	ROPARTZ	Psycho-Physiologie
M.	GROSMANN	Physique
P.	BENVENISTE	Physiologie végétale
M.	X.....	Mathématiques
J.	LEITE-LOPEZ	Physique nucléaire et corpusculaire
Cl.	BENEZRA	Chimie
L.	GRUSON	Mathématiques

Professeurs associés :

A.	BANDERET	E.A.H.P.
H.	FULBRIGHT	Physique nucléaire
H.	HAKEN	Physique
C.	JASCHEK	Astronomie
T.	KIMURA	Mathématiques
Fr.	KNIGHT	Mathématiques

Maîtres de Conférence associés :

R.	BRICKMAN	Sciences Politiques
G.	LETTA	Mathématiques
K.	RICHARDS	Microbiologie

Professeurs Conventionnés :

A.	BAJER	Biologie
V.	HOENIG	Médecine

Maître de Conférences Conventionné :

N.	KONO	Mathématiques

Maîtres de Conférences et Chargés d'Enseignement :

G.	SOLLADIE	Chimie organique
D.	VIAUD	Mathématiques
R.	KIRSCH	Zoologie
J.	SOMMER	Chimie appliquée
A.	HINSCHBERGER	Chimie Physique
J.	BROSSAS	Chimie Macromoléculaire
M.	LEROY	Chimie
C.	PESKINE	Mathématiques
M.J.	SCHWING	Chimie Physique
J.Cl.	BERNIER	Chimie Générale
J.J.	FRIED	Mécanique des Fluides
B.	MORIN	Mathématiques
M.	X....	Minéralogie
M.	X....	Informatique

Maître de Conférence Adjoint :

J.	SITTLER	Géologie

Professeurs et Maîtres de Conférences du C.U.H.R. :

P.	TAGLANG	Physique
J.P.	DONNET	Chimie Physique
R.	WEY	Chimie
J.	STREITH	Chimie
J.	MARTINET	Mathématiques
G.	SCHIFFMANN	Mathématiques
J.	FAURE	Chimie Physique
Fr.	SCHMITT	Physique
Chr.	WINTER	Physique
A.	JAEGLE	Physique
A.	KALT	Chimie Physique
R.	LUTZ	Mathématiques
J.	LAFAYE	MR Physicochimie atomique-ionique
B.	SIFFERT	MR Cristallographie et Minéralogie

Professeurs et Maîtres de Conférences des I.U.T. :

STRASBOURG

Ch.	TANIELIAN	Chimie
M.	GROSS	Chimie

MULHOUSE

G.	PERNY	Physique appliquée
R.	MANQUENOUILLE	Mathématiques appliquées
G.	METZGER	Electronique
B.	LAVILLE St-MARTIN	Physique appliquée
R.	STEIN	Physique électronique

Directeurs et Maîtres de Recherche :

J.F.	BIELLMANN	DR Chimie
P.	BOUVEROT	DR Physiol. respiratoire
P.	DEJOURS	DR Physiol. respiratoire
A.	KNIPPER	DR Phys. nucl. et corpusculaire
A.	KOVACS	DR Physicochimie macromol.
J.	MARCHAL	DR Physicochimie macromol.
P.A.	MEYER	DR Mathématiques
A.J.P.	MEYER	DR Physique
J.	MEYER	DR Botanique
C.	MIALHE	DR Physiologie
A.	PETROVIC	DR Physiologie (Méd.)
A.	PORTE	DR Biologie cellulaire
P.	REMPP	DR Physicochimie macromol.
A.	SKOULIOS	DR Physicochimie macromol.
A.	VEILLARD	DR Physicochimie molécul. et macrom.
A.	ZUCKER	DR Physique théorique
F.	BECK	MR Physique nucléaire
J.P.	BECK	MR Physiologie
M.	BONHOMME	MR Géologie
H.	BRAUN	MR Physique corpusculaire
M.C.	CADEVILLE	MR Physique des solides
S.	CANDAU	MR Physique
M.	CHAMPAGNE	MR Biophysique

J.P.	COFFIN	MR Physique nucléaire et corpuscul.
A.	CORET	MR Physique
M.	CROISSIAUX	MR Physique nucléaire
M.	DARTIGUENAVE	MR Chimie minérale
J.	DOUBINGER	MR Géologie
S.	EL KOMOSS	MR Physique
J.P.	VON ELLER	MR Géologie
J.M.	FRANCK-NEUMANN	MR Chimie organique biologique
E.	FRANTA	MR Physicochimie moléculaire
J.M.	FRIEDT	MR Physicochim. atom. ionique
A.	FRIDMANN	MR Physique corpusculaire
Y.	GALLOT	MR Physicochimie macromoléculaire
J.B.	GRUN	MR Physique
J.	HOFFMANN	MR Biologie animale
K.	HAFFEN-STENGER	MR Médecine
M.	JACOB	MR Médecine
G.	KAUFMANN	MR Chimie
B.	KOCH	MR Physiologie
A.	LLORET	MR Physique corpusculaire
A.	MALAN	MR Physiologie
E.	MARCHAL	MR Physicochimie molécul. et macromolécul.
Th.	MULLER	MR Physique
G.	MUNSCHY	MR Physique
M.	NAUCIEL-BLOCH	MR Physique des solides
M.	PATY	MR Physique corpusculaire
R.	PFIRSCH	MR Botanique
J.	POUYET	MR Biophysique
R.	RECHENMANN	MR Médecine
J.	RINGEISSEN	MR Physique
J.P.	ROTH	s/Dir. Inst. de Rech. Physicochimie macromolécul.
F.	SCHEIBLING	MR Spectrométrie nucléaire
N.	SCHULZ	MR Physique nucléaire
P.	SIFFERT	MR Phys. rayon. et Electron. nucléaire
Cl.	SITTLER	MR Géologie
Cl.	STRAZIELLE	MR Physicochimie macromoléculaire
M.	SUFFERT	MR Basses Energies
Y.	TARDY	MR Géologie
K.	TRAORE	MR Physicochimie atomique et ionique
R.	VAROQUI	MR Physicochimie macromoléculaire
A.	WAKSMANN	MR Neurochimie (Méd.)
G.	WALTER	MR Phys. rayon. et Electron. nucléaire
J.P.	WENIGER	MR Zoologie
J.	WITZ	MR Biologie cellulaire
R.	WOLFF	MR Chimie
R.	ZANA	MR Physicochimie macromoléculaire
J.P.	ZILLINGER	MR Physique

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Jean-Pierre FLEURY

A MICHELE

A VALERIE

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

AVANT - PROPOS

Le présent travail a été effectué de 1972 à 1975 au laboratoire de Chimie Organique Générale de l'Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse.

Qu'il me soit tout d'abord permis d'exprimer à mon maître, Monsieur le Professeur J.P. FLEURY, mes sentiments de vive reconnaissance pour l'intérêt constant et la grande sollicitude avec lesquels il a toujours guidé mes recherches.

Je tiens à remercier Madame et Messieurs les Membres du Jury d'avoir bien voulu juger ce travail.

Je suis heureux d'exprimer ma gratitude aux Etablissements SORBA dont l'appui matériel a rendu possible cette étude.

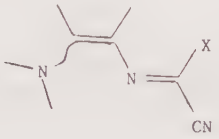
Je me dois de remercier également Messieurs les Docteurs FRITZ et BRAUN de la Société CIBA-GEIGY de Bâle pour la précieuse aide qu'ils m'ont apportée.

Je ne saurais manquer de rendre hommage à mes anciens Professeurs auxquels je dois ma formation scientifique.

Je voudrais enfin remercier tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail, en particulier Monsieur G. TELLER pour l'enregistrement des spectres de masse, Monsieur N. PEROL pour la détermination des spectres de RMN, Madame C. PONT pour la prise des spectres IR et UV, Monsieur G. KILLE pour d'intéressantes discussions, Madame M. SANNER pour sa patiente et soigneuse mise en page, ainsi que tous mes collègues et amis que je ne puis citer ici.

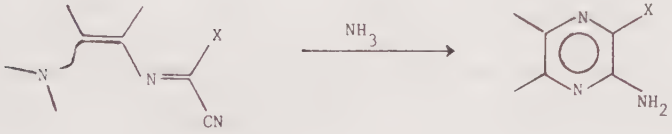
INTRODUCTION

Cette étude fait suite à une série de travaux effectués au laboratoire sur l'O-paratoluènesulfonylisonitrosomalodinitrile, appelé brièvement OTMD, et en particulier à une réaction de condensation des oximes tosylées sur les ènamines, conduisant à un nouveau squelette aza-2 diénique.



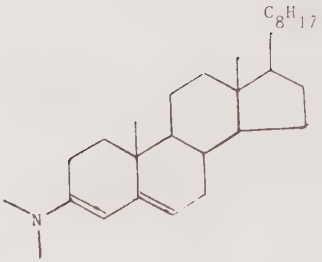
(X = CN, COOR)

Cette structure se cyclise aisément en pyrazine par un traitement à l'ammoniac.



Au départ, nous nous étions fixés comme but la synthèse de pyrazines dans la série des stéroïdes.

La cholestanone n'étant pas commercialisée, nous avons choisi la cholestène-4 one-3 comme produit de départ. En fait ceci revenait à étudier la réactivité de dièmamines vis-à-vis de l'OTMD, système réactionnel que nous avons finalement continué d'étudier avec d'autres dièmamines dérivant d'isophorone, de $\Delta^{1,8a}$ - octalone - 2 et de testostérone.



Nous avons ainsi pu accéder à des azatriènes qui se sont révélés être des structures intéressantes, soit par leurs propriétés physiques, soit par leurs propriétés chimiques.

(X = CN, COOR, $CONH_2$)

L'ensemble de ces travaux est présenté en quatre chapitres :

- Dans le premier chapitre, nous décrivons la synthèse et la structure d'amino-6 aza-2 triènes-1,3,5.

- Les deuxième et troisième chapitres sont consacrés à la réactivité de ces systèmes vis-à-vis des bases et aux dérivés hétérocycliques résultant de ces traitements.

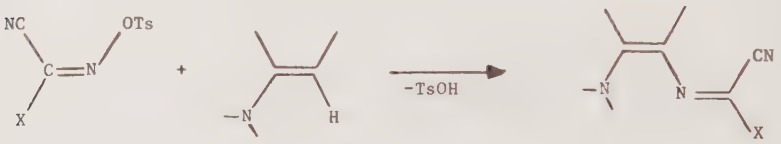
- Dans le quatrième chapitre, nous examinons les propriétés des azatriènes en milieu acide, leur comportement à la lumière et enfin leur affinité tinctoriale sur fibres textiles synthétiques.

CHAPITRE I

SYNTHESE D'AZA-2 TRIENES-1,3,5.

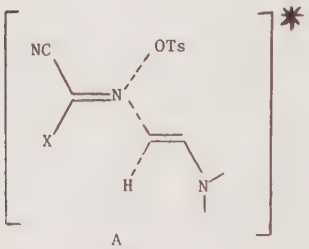
INTRODUCTION

Des travaux récents effectués au laboratoire ont conduit à la condensation de dérivés isonitrosomaloniques tosylés 1 sur des ènamines 2 porteurs d'un H en β du groupe amino par substitution du groupe tosyloxy, avec obtention d'aza-2 diènes substitués 3 (1)

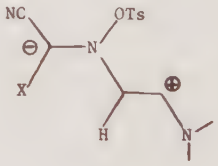


1 2 3

Il a été montré (1) que la cinétique de cette réaction est d'ordre 2 mais on n'a pu trancher entre la substitution bimoléculaire admettant l'état de transition A et l'addition-élimination du type B.



A



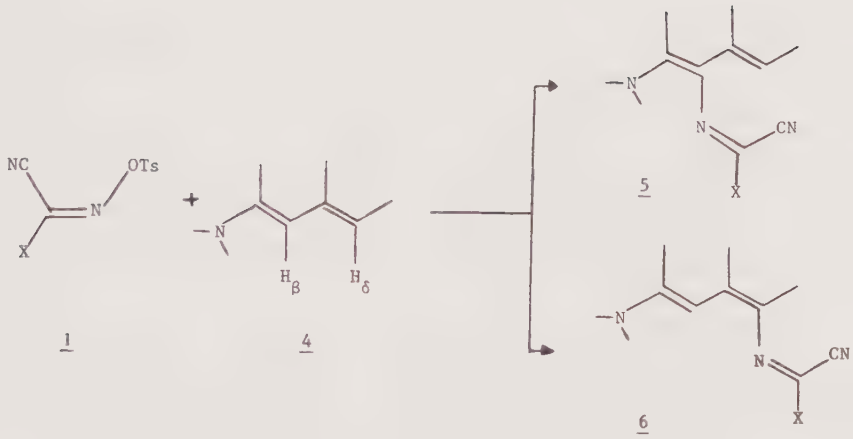
B

Nous avons voulu étendre cette réaction aux dièmamines 4 ayant des H en β et en δ du groupe amino, pour aboutir à des azatriènes 5 et (ou) 6.

Deux possibilités de réaction se présentent en effet :

- substitution sur le carbone en β de l'amine

- substitution sur le carbone en δ de l'amine.



Des études récentes ont montré que les substitutions électrophiles sur les dièn amines peuvent se faire soit en β, soit en δ de l'amine. H.O. HUISMAN (2) a étudié le site d'attaque sur ces dièn amines en fonction du réactif électrophile (dur ou mou) et de la polarité du solvant. Ces deux facteurs orientent la réaction, soit vers une attaque en β, soit en δ. C'est ainsi que les sels de diazonium réagissent exclusivement en δ en milieu polaire, mais peuvent également attaquer en β en milieu moins polaire, alors que des réactifs électrophiles plus mous tels que les halogénures de benzyle donnent lieu uniquement à des β-substitutions.

Toute une série de réactions où l'attaque a lieu sur le carbone β, sont citées dans la littérature. C'est ainsi que STORK et ses collaborateurs ont alkylé les dièn amines du type octalone en β de l'amine (3). La réaction des chlorures d'acide se fait elle aussi en β, dans cette même série (4). BIRCH a fait réagir des cétones α,β-insaturées en β sur des dièn amines cisoïdes du type cyclohexadiène (5).

Par contre, des réactions de formylation s'effectuant sur le C_δ de dièn amines stéroïdiques ont été réalisées (6).

Dans cette première partie nous décrivons les résultats obtenus dans la synthèse d'aza-2 triènes du type 5 ou 6 et étudions la structure de ces dérivés.

I - DIENAMINES DE DEPART

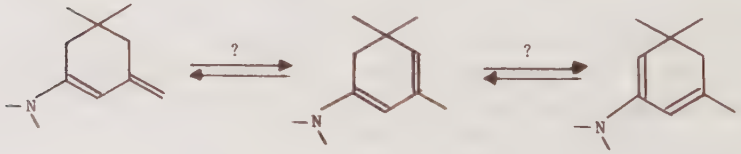
Nous étudierons 3 classes de dièna mines :

- dièna mines dérivées d'isophorone
- dièna mines dérivées d'octalone
- dièna mines dérivées de stéroïdes.

1) Généralités

a) Dièna mines dérivées d'isophorone.

Ces dièna mines sont préparées selon la méthode classique consistant à éliminer l'eau par entrainement azéotropique dans un appareil de DEAN et STARK (7). La dièna mine isolée est un mélange d'isomères 7, 8, 9, dont les proportions, établies sur la base des spectres de RMN, sont indiquées ci-dessous et correspondent au résultat obtenu par HICKMOTT (8)



7	N	%
7a	pyrr.	65
7b	morph.	35

8	N	%
8a	pyrr.	35
8b	morph.	50

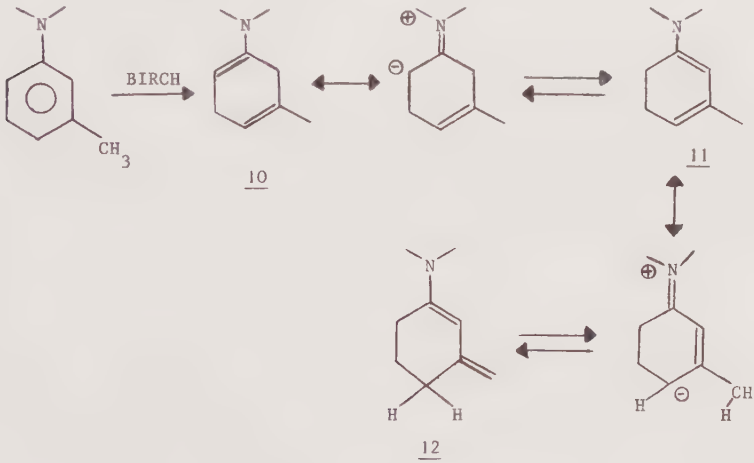
9	N	%
9a	pyrr.	0
9b	morph.	15

Un problème se pose immédiatement : ces isomères sont-ils en équilibre entre eux ? Là aussi certaines études ont permis d'apporter une réponse

à cette question.

Une première étude (9) a montré par enregistrement des spectres RMN que les proportions des isomères varient avec le solvant utilisé, ce qui implique un équilibre entre les différents isomères.

BIRCH a montré (10) lors de la réduction d'amines aromatiques méthylées que, par simple chauffage dans le benzène, il y avait isomérisation de la cyclohexadiènamine formée 10, non conjuguée, en un mélange de diènamines conjuguées 11 et 12 et que ces 2 formes seraient en équilibre d'après le mécanisme suivant, autocatalysé par effet de base interne :



Des réactions de cycloaddition de ces cyclohexadiènamines, engagées en mélange avec des oléfines électrophiles, montrent que dans les conditions de ces réactions, il y a équilibration entre les diènamines isomères (11).

b) Diènamines dérivées d'octalone.

Les diènamines de la $\Delta^{1,8a}$-octalone-2 sont préparées selon la méthode de STORK, à partir de cyclohexanone (12). On obtient un mélange d'isomères 13 et 14 dans les proportions indiquées ci-dessous, établies

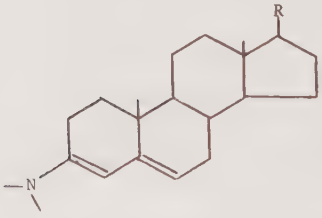
là encore sur la base des spectres de RMN (8).

13	N	%
13a	pyrr.	70
13b	morph.	60

14	N	%
14a	pyrr.	30
14b	morph.	40

c) Dièn**a**mines dérivées de stéroïdes

Les dièn**a**mines stéroïdiques ont été préparées selon les méthodes de HERR et HEYL (13, 14, 15). Ce sont des solides incolores ou jaunes, relativement stables à l'air, homogènes du point de vue structural et qui correspondent à la formule 15



15

	R	N
15a	C_8H_{17}	pyrr.
15b	C_8H_{17}	morph.
15c	OH	pyrr.

2) D'après des études effectuées dans le laboratoire (1), on sait que dans les ènamines, les protons vinyliques les plus blindés correspondent aux sites les plus réactifs. Dans le cas des dièn**a**mines, nous pouvons nous attendre à un résultat similaire.

Dans le tableau I ci-dessous nous donnons les déplacements chimiques des protons vinyliques dans les diènamines étudiées.

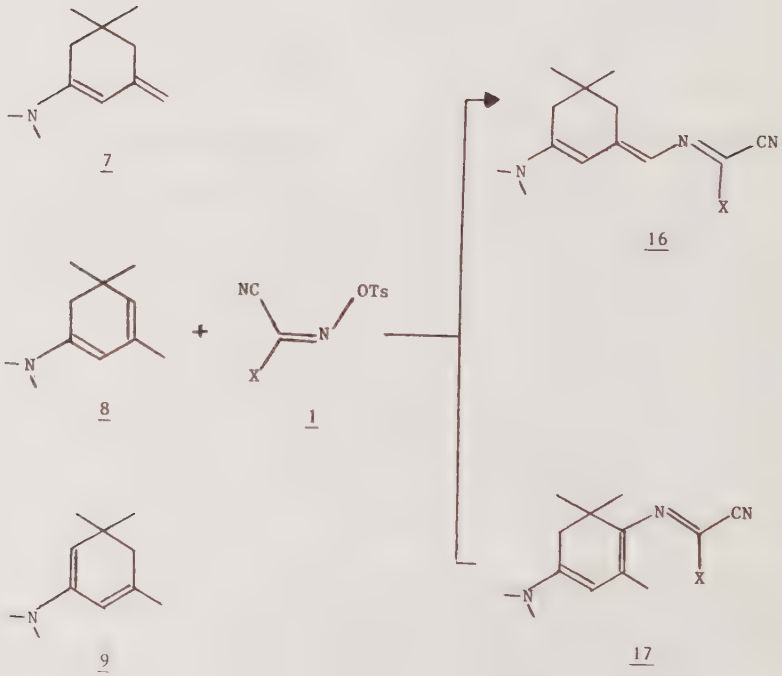
	δ en ppm/réf. int. TMS	
	H_β	H_δ
7a	5,05 (s)	4,45 (m) 4,35 (m)
8a	4,40 (s)	4,70 (t)
7b	5,30 (s)	4,60 (m) 4,50 (m)
8b	4,75 (s)	4,85 (t)
9b	4,35 (m) 5,60 (m)	-
13a	4,82 (s)	5,05 (m)
14a	4,25 (s)	-
13b	5,66 (s)	5,73 (m)
14b	4,65 (s)	-
15a	4,75 (s)	5,05 (m)
15b	5,10 (s)	5,20 (m)
15c	4,50 (s)	4,75 (m)

On peut constater, d'après ce tableau, que dans tous les cas, à l'exception de 7a et 7b, les protons H_β sortent à champ plus fort que les protons H_δ. Les C_β ont donc dans l'ensemble une densité électronique plus forte que les C_δ, ce qui devrait leur conférer un caractère nucléophile plus prononcé.

II - RESULTATS

1) Azatriènes dérivés d'isophorone

Le schéma réactionnel est le suivant :



Dans le tableau ci-dessous, nous rassemblons les azatriènes dérivés d'isophorone obtenus.

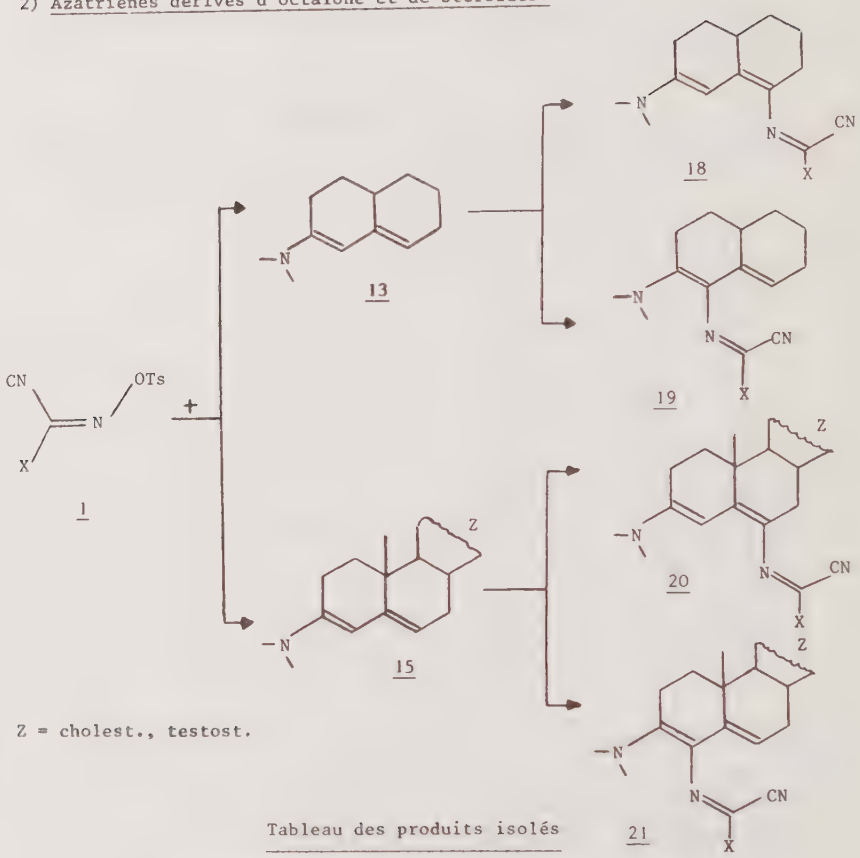
Diènamines	Oximes	Azatriènes	X	N
7a (8a)	1a	16a 17a	CN	pyrr.
7a (8a)	1b	16b	COOMe	pyrr.
7a (8a)	1c	16c	COOEt	pyrr.
7a (8a)	1d	16d	$CONH_2$	pyrr.
7b (8b) 9b (	1a	16e 17b	CN	morph.
7b (8b) 9b (	1b	16f	COOMe	morph.

On engage le mélange d'isomères 7, 8, 9 dans la réaction avec les oximes tosylées 1. La réaction est effectuée dans l'éther sec en présence de pyridine comme agent basique fixant l'acide p-toluène sulfonique formé. Le produit réactionnel précipite dans l'éther ainsi que le tosylate de pyridinium que l'on élimine par un lavage à l'eau.

- Pour X = CN, il se forme les 2 produits δ-substitués possibles 16 et 17.
- Pour X = COOR et $CONH_2$, il ne s'en forme qu'un seul du type 16.
- Dans le cas de 16f (X = COOMe, N = morpholino) le rendement de la réaction (57% par rapport à la diènamine) est supérieur à la proportion de la diènamine 7 engagée dans la réaction, ce qui indique qu'il y a eu tautomérie dans les conditions de cette réaction.

Notons également que nous avons pu séparer les paires d'isomères 16a, 17a d'une part et 16e, 17b d'autre part, par une réaction qui sera décrite plus tard.

2) Azatriènes dérivés d'octalone et de stéroïdes.



Z = cholest., testost.

Tableau des produits isolés

Dièmamines	Oximes	Azatriènes	X	N⟨
13a	1a	18a	CN	pyrr.
13a	1b	18b	COOMe	pyrr.
13b	1a	18c	CN	morph.
13b	1b	18d	COOMe	morph.
15a	1a	20a 21	CN	pyrr.
15b	1a	20b	CN	morph.
15c	1a	20c	CN	pyrr.

Dans le cas de l'octalone, c'est le mélange isomère des diènamines 13 et 14 qui est engagé.

Les azatriènes d'octalone et de stéroïdes sont obtenus dans des conditions analogues à celles des azatriènes dérivés d'isophorone.

Dans chacun des cas, on forme deux produits colorés dont l'un est nettement prépondérant et qui peut être isolé pur par simple recristallisation. Le produit isolé pur s'est révélé être, dans chacun des cas, l'isomère δ-substitué (18 et 20), sur la base des résultats spectraux commentés plus loin.

Néanmoins, par chromatographie préparative (CCM préparative), nous avons pu isoler, dans le cas de la cholestéone, l'isomère β-substitué 21

3) Propriétés physiques

Ces azatriènes sont des solides bien cristallisés, colorés, stables à la chaleur. Ils sont solubles dans le chloroforme, le chlorure de méthylène, l'acétone, mais peu solubles dans l'eau et l'alcool.

III - STRUCTURE DE CES AZATRIENES

1) Résultats spectroscopiques

- IR

En spectroscopie IR, nous remarquons que les bandes CN sortent vers des fréquences assez faibles ($< 2200 cm^{-1}$) ce qui caractérise un système de structure très conjuguée. Dans le cas des dérivés dinitriles, nous enregistrons 2 bandes CN distinctes, ce qui met en évidence une différence de conjugaison syn et anti de ces nitriles.

- RMN ^1H

En RMN, nous voyons apparaître les protons vinyliques des azatriènes sous forme de singulets. Ce sont donc des protons H_β, car H_δ apparaitrait sous forme de multiplet, comme dans le cas de l'azatriène croisé 21, où le proton vinylique apparait sous forme de quadruplet

(2 constantes de couplage: J_1 = 6Hz, J_2 = 2,5Hz).

Dans le tableau I, nous avons vu que les protons en β sortent à champ plus fort que les protons en δ de l'amine, ce qui confère un caractère nucléophile plus fort aux C_β. L'attaque électrophile des oximes tosylées devrait donc se faire préférentiellement en β, si elle obéissait au seul facteur électronique. Comme elle se fait en δ, on peut en conclure que la position β est stériquement trop encombrée.

- UV - visible

Pour ces azatriènes, nous enregistrons des bandes d'absorption dans le visible à des longueurs d'onde élevées (λ max = 530 à 570nm) comparativement aux absorptions des azadiènes (λ max = 450nm), sauf pour le dérivé 21 qui absorbe précisément à 449nm, ce qui confirme sa structure épiconjuguée.

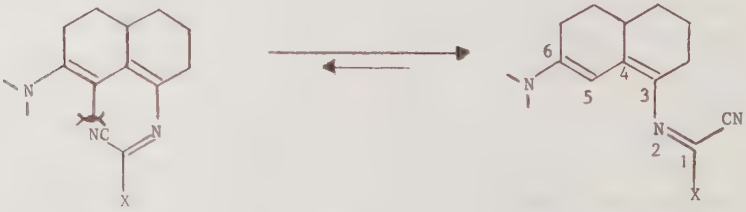
Tous ces résultats sont en parfait accord avec une attaque préférentielle en δ de ces dièmamines.

Dans le tableau III (voir partie expérimentale), nous avons résumé les principaux résultats physiques et spectroscopiques.

2) Configuration

Outre la structure δ-substituée de ces azatriènes, que nous venons d'établir, il se pose un problème de configuration des doubles-liaisons.

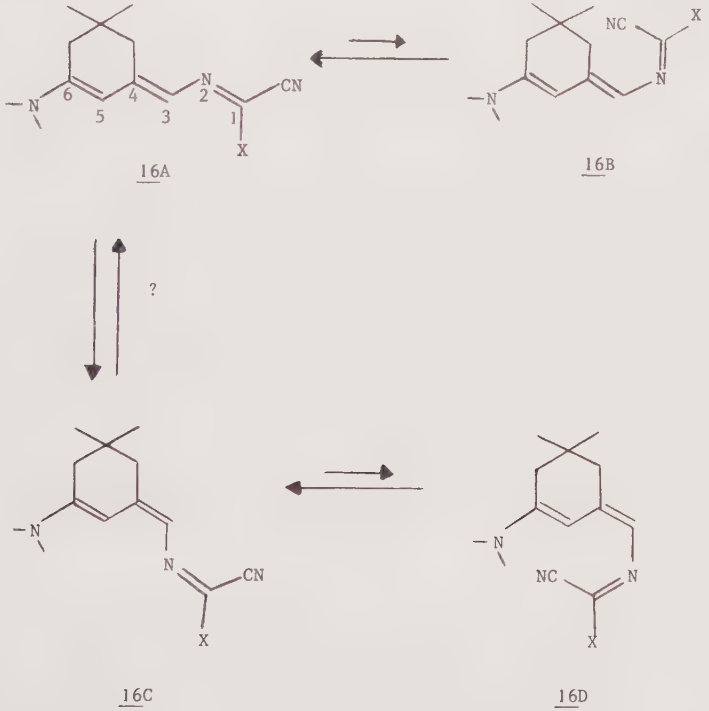
- Cas des azatriènes d'octalone.



18A 18B

Dans une disposition coplanaire, il y a encombrement entre le substi-CN et H_β dans la structure 18A, de ce fait très défavorisée. On doit donc admettre une structure 18B préférentielle. De même, dans le cas X = COOR, nous admettrons le substituant X du côté le moins encombré, c'est-à-dire celui figurant dans 18B. La structure de ce dérivé est donc : 1E 3Z 5E 2S-trans 4S-trans.

- Cas des azatriènes d'isophorone.



16A 16B

16C 16D

Il y a deux configurations possibles pour l'azote azométhinique avec les conformations préférentielles 16A et 16C. Compte-tenu de la conjugaison de ces systèmes, il n'est pas impossible que les deux configurations soient équilibrées.

Une étude comparative des absorptions dans le visible des azatriènes

de la série octalone d'un côté et de la série isophorone de l'autre, permet de résoudre ce problème, tout en fournissant des indications sur la conjugaison de ces systèmes et la probabilité de transition en fonction de l'amine d'une part et du substituant X d'autre part. En effet 16C a une configuration analogue à celle de 18B, alors que 16A diffère au niveau de la liaison $C_3=C_4$.

Dans le tableau II ci-dessous nous récapitulons en les classant, les résultats spectroscopiques visibles des principaux représentants de ces deux séries.

Tableau II

Séries	Octalone				Isophorone			
N<	pyrrolidino		morpholino		pyrrolidino		morpholino	
X	CN	COOMe	CN	COOMe	CN	COOMe	CN	COOMe
λ max	562	569	565	572	524	528	530	535
ε	75300	66000	89600	71120	112900	119000	117300	111250

De ce tableau il ressort clairement que les deux séries diffèrent, et par leurs longueurs d'onde d'absorption, et par leurs coefficients d'extinction molaires.

- Les azatriènes de la série octalone absorbent à des longueurs d'onde plus élevées que ceux dérivant de l'isophorone. Cette différence (∿ 40nm) peut être attribuée à l'effet de substituant dans les azatriènes du type octalone qui diffèrent de ceux du type isophorone par un substituant alcoyle en plus sur C_3, ceci d'après les règles empiriques de WOODWARD (16, 17).

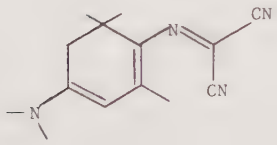
- Quant aux coefficients d'extinction molaires, on remarque qu'ils sont très élevés, en particulier pour les azatriènes 16, du type isophorone. La différence de ce coefficient d'absorption, en faveur des dérivés

d'isophorone (< 90000 pour les azatriènes 18, > 110000 pour les dérivés 16) est liée plus particulièrement à une différence configurationnelle (18). Or, la seule différence de configuration entre les deux séries réside dans la configuration de la liaison $C_3=C_4$ qui est Z dans le cas de la série octalone et, on peut en conclure par opposition, E dans la série isophorone.

Néanmoins, dans l'état actuel des résultats, nous ne pouvons nous prononcer sur l'existence ou non de l'équilibre 16A $\rightleftharpoons$ 16C.

- Si l'on examine les résultats de plus près, on remarque qu'à l'intérieur de chaque série, il y a un déplacement bathochrome lorsqu'on passe des dérivés dinitriles aux dérivés nitrile-esters d'une part, et en passant des azatriènes pyrrolidino aux azatriènes morpholino d'autre part, toutes choses égales par ailleurs.

- Nous avons également analysé les spectres d'absorptions des mélanges d'azatriènes 16 et 17. On constate un seul pic d'absorption élargi dans la région 530nm avec un coefficient d'extinction plus faible que pour les produits isolés purs. Si l'on admet que les maximas d'absorption des isomères en présence sont proches l'un de l'autre, on peut, connaissant les proportions dans le mélange, ainsi que le coefficient d'extinction de l'isomère 16, calculer celui de l'autre isomère, à doubles liaisons endocycliques. Le coefficient d'extinction, relativement faible, obtenu par ce calcul (ε = 55000 pour 17a et 36000 pour 17b) reflète bien cette configuration s-cis des doubles liaisons.



17

N	pyrrol.	morph.
λ max	524	530
ε	55000	36000

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de mettre en évidence les résultats suivants :

- attaque électrophile de l'azote azométhinique des oximes tosylées sur le C_δ des diènamines, pourtant le moins électronégatif. On peut donc penser que les facteurs stériques jouent un rôle plus important que les facteurs électroniques si l'on admet un mécanisme bimoléculaire, comme c'est le cas de l'attaque des oximes tosylées sur les ènamines.

- détermination de la structure et de la configuration de ces azatriènes à la lumière des résultats spectroscopiques I.R., R.M.N. et surtout U.V.-visible.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - GENERALITES

- L'enregistrement des spectres IR a été réalisé au moyen d'un spectromètre "Perkin Elmer 21" sur des produits solides dispersés en pastilles de KBr.

- Les spectres visibles ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre "Cary".

- Les spectres de RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre "Varian A-60-A". Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport à une référence interne TMS.

  (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet).

- Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés à l'aide d'un appareil Büchi ou Gallenkamp.

- La pureté des produits, ainsi que l'avancement des réactions, ont été vérifiés au moyen de la technique de chromatographie sur couche mince (CCM)
  (gel de silice HF 255 + 366)
  Solvant d'élution : $CHCl_3$ - C_7H_{16} - $CH_3COOC_2H_5$ 1/1/1.

II - PRODUITS DE DEPART

- Les oximes tosylées 1a à 1d ont été préparées selon la méthode de BIEHLER (19).

- Les diènamines utilisées sont décrites dans la littérature par OPITZ et MERZ pour les diènamines d'isophorone (7), par STORK pour les diènamines d'octalone (12), par HERR et HEYL pour les diènamines stéroïdiques (13, 14, 15).

III - PREPARATION DES AZATRIENES

1) Azatriènes 16 et 18

- Ex. : 16b

La réaction se fait dans un ballon à 3 tubulures, muni d'un tube à $CaCl_2$, d'un agitateur et d'une ampoule à brome. On place une solution de 7,8g (=0,030 mole) de nitrile-ester 1b dans 200ml d'éther sec. On refroidit à 0°C et ajoute lentement, sous agitation, 6g (=0,031 mole) du mélange de dièmamines 7a et 8a et 2ml de pyridine sèche, dissous dans 100ml d'éther sec. On laisse réagir pendant 24h. Puis on filtre l'aza-2 triène 16b et le sel de pyridinium ; on lave à l'eau ; il reste l'aza-2 triène que l' on sèche soigneusement au dessicateur sous vide. On recueille ainsi 5,3g d'azatriène (58%/oxime tosylée). On recristallise dans le méthanol.

- L'azatriène 16f a été préparé en engageant le mélange de dièmamines 7b, 8b, 9b et le cyanester 1b, moles à moles, ce qui nous a conduits à un rendement en 16f de 57% par rapport au mélange de dièmamines engagé.

2) Azatriènes stéroïdes

- Ex. : 20a et 21

Dans un ballon à 3 tubulures, muni d'un tube à $CaCl_2$, d'un agitateur et d'une ampoule à brome, on place une solution de 9g d'OTMD 1a (=0,036 mole) dans 200ml de chlorure de méthylène sec. On refroidit à-5°C et on ajoute lentement, sous agitation, une solution de 16,5g (=0,037 mole) de dièmamine 15a et 4ml de pyridine sèche dans 100ml de chlorure de méthylène sec. Après 12h de réaction, on lave la solution d'aza-2 triène à l'eau, décante, sèche la phase organique sur driérite. Le mélange d'azatriènes 20a et 21 est récupéré par évaporation du chlorure de méthylène, et lavé par du méthanol.

Les isomères 20a et 21 sont séparés par chromatographie sur plaque préparative (solvant d'élution : $CHCl_3$-C_7H_{16}-$CH_3COOC_2H_5$ 1/1/1).

3) Les autres azatriènes ont été préparés selon la même méthode. Les conditions opératoires sont résumées dans le tableau III.

Enfin les analyses élémentaires de tous ces produits sont rapporté dans le tableau IV.

18a	0	12h	éther	68%	MeOH	183-184	2175 2140	-	1560 1540	562	75300	6,58 (s) ($CDCl_3$)
18b	0°	12h	éther	42%	MeOH	154-155	2155	1655	1550	569	66000	6,70 (s) ($CDCl_3$)
18c	0°C	6h	éther	54%	MeOH	165-167	2185 2150	-	1550 1525	565	89600	6,75 (s) (DMSO)
18d	0°C	30h	éther	76%	MeOH	159-161	2170	1685	1565 1515	572	71120	6,85 (s) ($CDCl_3$)
20a (( ) 21)	-5°C	12h	CH_2Cl_2	60%	MeOH	236-239	2190 2150	-	1570 1545	564	66900	6,58 (s) ($CDCl_3$)
						169-171	2225 2200	-	1605	449	106700	5,56 (q) ($CDCl_3$) J_1 = 6Hz J_2 = 2,5Hz
20b	-15°C	18h	CH_2Cl_2	65%	MeOH	155-165	2200	-	1580 1560	-	-	non résolu
20c	-5°C	12h	CH_2Cl_2	46%	MeOH	242-244	2180 2150	-	1565 1540	563	70400	6,50 (s) (DMSO)

(a) Les rendements ont été calculés après recristallisation par rapport aux oximes tosylées.

(b) Solvant : alcool 96

TABLEAU IV

Analyses élémentaires

Azatrienes	% C		% H		% N	
	Calcul	Trouvé	Calcul	Trouvé	Calcul	Trouvé
16a	71,60	71,47	7,46	7,5	20,90	20,85
16b	67,80	67,00	7,65	7,69	13,95	13,82
16c	68,50	67,95	7,94	8,07	13,30	13,38
16d	67,10	66,92	7,70	7,58	19,60	19,43
16e	67,60	67,57	7,05	7,12	19,70	19,73
16f	64,40	64,55	7,25	7,16	13,25	13,22
(16g)						
18a	72,86	72,98	7,14	7,20	20,00	20,02
18b	69,01	68,47	7,35	7,58	13,42	13,00
18c	68,90	68,21	6,75	6,73	18,90	18,20
18d	65,65	65,59	6,99	7,13	12,80	12,64
20a	79,50	79,18	9,75	9,98	10,90	10,41
21	79,50	79,46	9,75	9,64	10,90	10,95
20b	—	—	—	—	—	—
20c	74,61	74,69	8,12	8,22	13,42	13,00

CHAPITRE II

REACTIVITE DES AZATRIENES DERIVES D'ISOPHORONE

EN MILIEU BASIQUE

INTRODUCTION

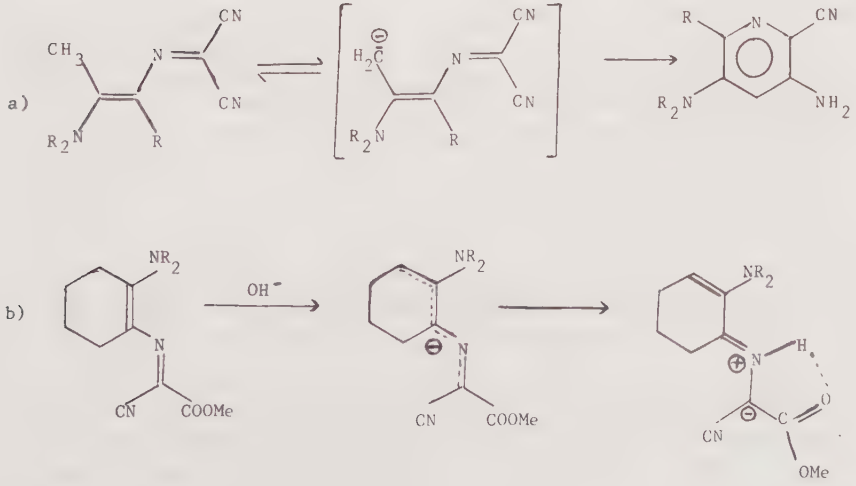
L'étude des propriétés des aza-2 diènes 3 vis-à-vis des nucléophiles effectuée par SCHOENI et LANG (20, 21) a montré deux types de réactions :

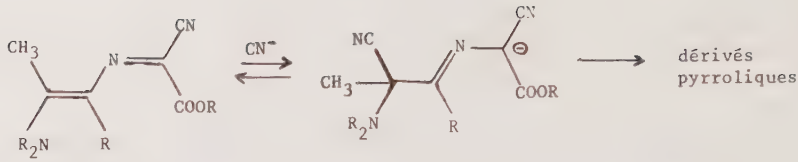
- un nucléophile dur, à caractère très basique aura tendance à déprotoner un groupe alkyl en position 4. Le sel obtenu peut se transformer ultérieurement en donnant des produits de cyclisation ou d'isomérisation (réaction (a), respectivement (b), tableau V).

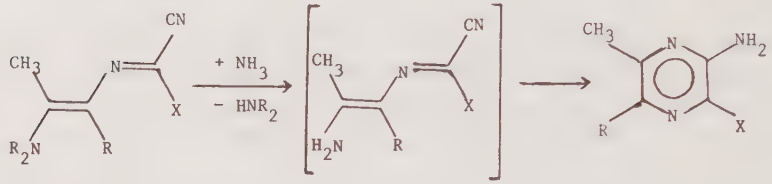
- un nucléophile mou à caractère peu basique préfèrera attaquer le site électrophile du carbone 4 ; le dérivé d'addition pourra évoluer suivant les cas, avec cyclisation intramoléculaire ou avec élimination du groupe amino (réactions (c) et (d), tableau V).

Tableau V

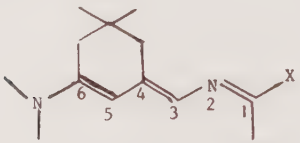
Réactivité des aza-2 diènes vis-à-vis des nucléophiles



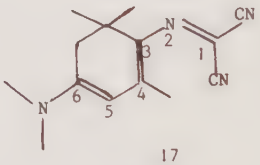
c) 

d) 

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'étudier la réactivité en milieu basique des azatriènes 16 dérivant d'isophorone décrits dans le chapitre précédent. Nous examinerons également l'azatriène 17 qui est obtenu en mélange avec l'isomère 16 (X = CN). La séparation de ces isomères par voie physique est difficile.



16



17

	X	N
16a	CN	pyr.
16b	COOMe	pyr.
16c	COOEt	pyr.
16e	CN	morph.
16f	COOMe	morph.

	N
17a	pyr.
17b	morph.

Examinons quelques possibilités réactionnelles de ces systèmes vis-à-vis des bases. Deux types de réactions peuvent être envisagés à priori :

- Déprotonation des groupes alkyls en α des carbones 4 et 6. Pour le carbanion issu de la déprotonation en α du carbone 4, il y a possibilité de cyclisation sur le nitrile. Dans le deuxième cas, on peut envisager, pour X = COOR,

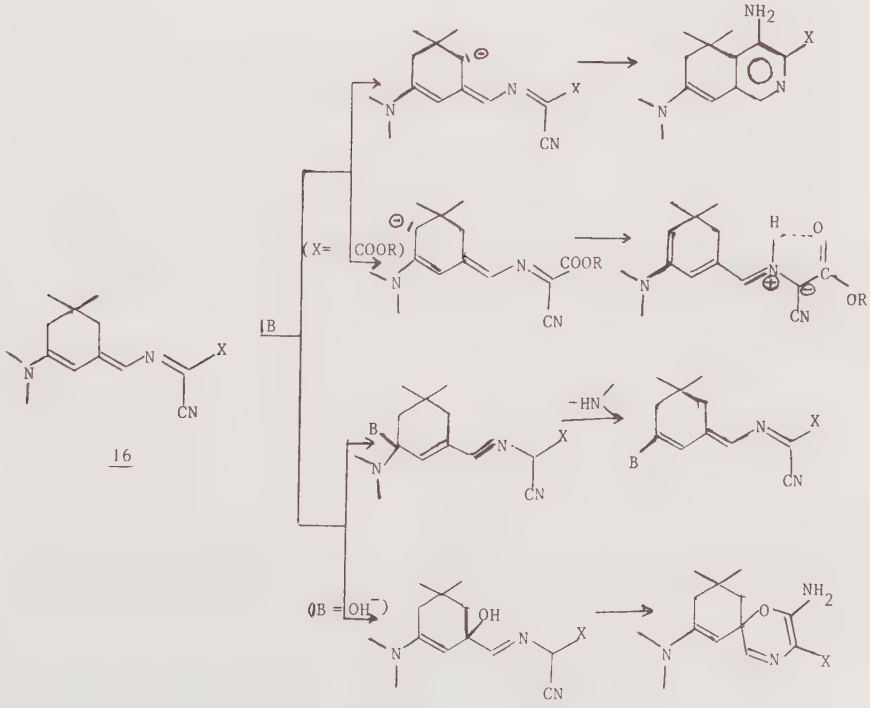
une isomérisation conduisant à un ylure analogue à celui obtenu par SCHOENI (20).

- Attaque nucléophile sur les positions 4 et 6, pouvant évoluer vers des produits d'élimination du groupe amino, ou de cyclisation en spirodihydro-oxazine (dans le cas où B| = OH^-).

Nous résumons ceci dans le tableau VI ci-dessous :

Tableau VI

Possibilités réactionnelles des azatriènes 16 en milieu basique.



Toutes ces possibilités réactionnelles restent valables pour l'isomère 17.

Dans un premier paragraphe, nous étudierons la cyclisation en pyridines de certains azatriènes. Cette cyclisation permet la séparation par voie chimique des isomères 16a et 17a, respectivement 16e et 17b.

Un deuxième paragraphe sera consacré à l'étude de la réactivité des azatriènes 16 en milieu plus basique.

Dans le troisième paragraphe enfin, nous nous attacherons à préciser la réactivité des pyridines issues de la cyclisation de l'isomère 17.

I - CYCLISATION EN PYRIDINES

Le traitement des mélanges d'azatriènes 16a, 17a et 16e, 17b par une solution méthanolique de triéthylamine à température ambiante, milieu dans lequel ces azatriènes sont insolubles ou peu solubles, conduit aux constatations suivantes : l'azatriène 17a (respectivement 17b) disparaît au cours du traitement, au profit d'un nouveau dérivé, alors que 16a (respectivement 16e) reste inchangé. En fin de traitement on sépare facilement (par différence de solubilité dans le méthanol ou dans les milieux acides aqueux), l'azatriène non transformé 16a (respectivement 16e) et le produit de transformation de 17a (respectivement 17b).

De l'analyse élémentaire, il ressort que ces produits sont des isomères de 17a et 17b. Leur structure est établie sur la base des résultats spectroscopiques :

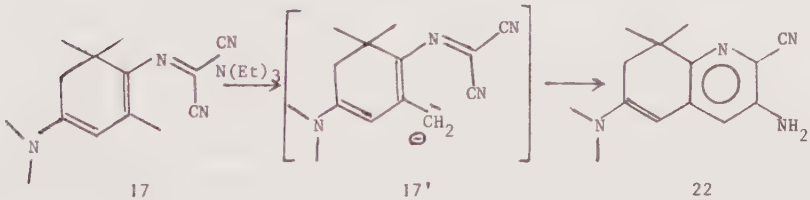
- En IR, nous observons une vibration νCN à 2225cm^{-1} correspondant à un nitrile fixé sur noyau aromatique (22). L'apparition d'un doublet NH_2 (3380, 3500cm^{-1} pour le dérivé pyrrolidino) semble indiquer une cyclisation sur un nitrile terminal de l'azatriène de départ.

- En RMN, la présence du groupe NH_2 est confirmée(2H, massif à 4ppm, échangeable à l'eau lourde). Il apparaît un proton aromatique à 6,3ppm ($N\!\swarrow$ = pyr.) alors qu'un proton vinylique subsiste à 4,9ppm ($N\!\swarrow$ = pyr.). Par ailleurs le substituant CH_3 de l'azatriène a disparu.

- Enfin en UV-visible, on constate un déplacement hypsochrome très important ($\Delta\lambda$ de 137nm quand on passe de l'azatriène 17a au produit de réaction). Ceci indique un changement profond du système très conjugué de l'azatriène de départ.

D'après ces données spectrales, nous pouvons conclure à une cyclisation des azatriènes 17 en pyridines 22.

La formation des pyridines 22 à partir des azatriènes 17 s'explique par une déprotonation du groupe méthyle et une cyclisation du carbanion intermédiaire 17' sur un des nitriles terminaux, selon le schéma réactionnel suivant :



17 17' 22

17a ($N\!<$ = pyr.) 22a ($N\!<$ = pyr.)

17b ($N\!<$ = morph.) 22b ($N\!<$ = morph.)

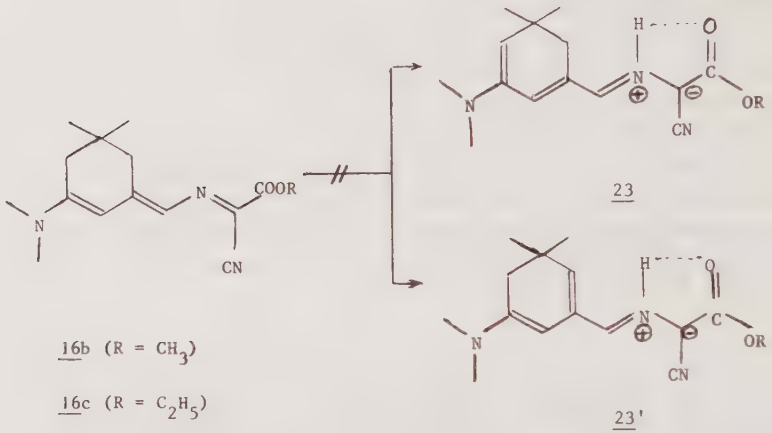
Deux raisons peuvent être invoquées pour la non-réactivité des azatriènes 16 :

a) labilité moins grande des hydrogènes du CH_2 en α du carbone 4 (carbone secondaire, proximité du groupe $(CH_3)_2C$, appartenance à un cycle).

b) cyclisation plus difficile (encombrement stérique) du carbanion issu de l'azatriène 16.

La déprotonation difficile des hydrogènes des CH_2 inclus dans le cycle apparaît également dans l'inertie des azatriènes cyanesters 16b

et 16c qui ne fournissent pas les ylures 23 ou 23' attendus.



16b (R = CH_3)

16c (R = C_2H_5)

23

23'

Deux conclusions s'imposent dès maintenant : différence de réactivité des azatriènes 16 et 17 en milieu peu basique. Ces derniers se distinguent par une déprotonation facile du groupe alkyl en α du carbone 4, et la cyclisation en pyridine, alors que les azatriènes 16 sont inertes dans ces conditions.

II - ACTION DE L'ION HYDROXYLE SUR L'AZATRIENE 16a

Si les azatriènes 16 se sont montrés inertes dans un milieu triéthylamine/méthanol, ces systèmes semblent pourtant réagir avec des bases plus fortes comme le montrent les colorations obtenues en présence d'alcoolates de sodium. Pourtant dans aucun des cas, des produits de réaction définis n'ont pu être isolés.

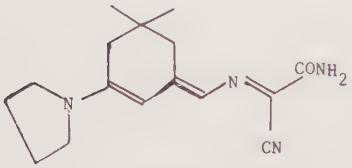
Par contre, le traitement de l'azatriène 16a par la potasse (1/2 équivalent par équivalent d'azatriène) à reflux dans le méthanol, conduit à un nouveau produit, de formule brute $C_{16}H_{22}N_4O$, confirmée par le pic moléculaire à 282 du spectre de masse. Il apparaît que ce dérivé résulte de l'addition d'une molécule d'eau sur l'azatriène 16a :

$$C_{16}H_{20}N_4 \quad (16a) \quad + H_2O \longrightarrow C_{16}H_{22}N_4O.$$

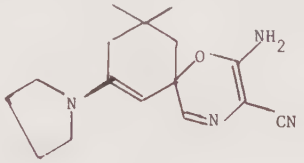
Parmi les structures envisagées à priori, nous avons d'abord retenu celles qui conservent l'enchaînement des atomes de l'azatriène de départ.

La plus simple serait l'azatriène cyanamide 16d correspondant à l'hydrolyse d'une fonction nitrile (en l'occurence celle qui disparaît dans le spectre IR de l'azatriène). Mais les caractéristiques physiques ne concordent pas avec cet azatriène 16d, par ailleurs déjà synthétisé (voir chapitre I).

Par contre, le déplacement hypsochrome ($\Delta\lambda$ de 88nm en passant de 16a à $C_{16}H_{22}N_4O$) pourrait s'accorder avec une structure 24 issue directement du cyanamide par cyclisation sur la position 4 électrophile, ou éventuellement d'une attaque du carbone 4 par OH^-, suivie d'une cyclisation.



16d



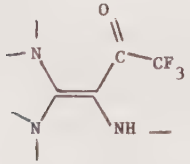
24

Néanmoins, la non-planéité de cette structure spirodihydrooxazine 24 entrainerait une non-équivalence des deux méthyles géminés. Or tel n'est pas le cas, puisque l'on observe deux méthyles parfaitement équivalents en RMN ^1H (singulet à 1,05ppm) et en RMN ^{13}C (quadruplet à 28,6ppm). La structure 24 est donc à exclure également.

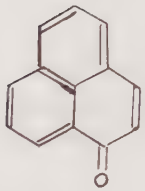
Nous avons alors envisagé des structures à enchaînement d'atomes différent, en particulier une rupture de la liaison pyrrolidine-cycle et son remplacement par une fonction C=O. En effet, le spectre RMN ^{13}C présente le signal d'un carbone sp^2 à 200ppm, caractéristique d'une cétone éthylénique (23). D'autre part, la vibration à 1640cm^{-1}, enregistrée en IR, pourrait aussi correspondre à un C=O dans un système très conjugué.

Il existe en effet des bandes C=O jusqu'à 1610cm^{-1} notamment dans

les composés suivants :

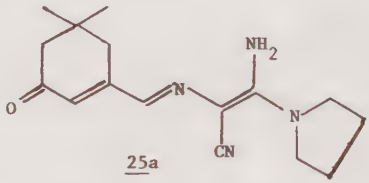


1610 ± 10cm^{-1} (24)



1637cm^{-1} (25)

Il faut néanmoins trouver un point d'attache pour le tronçon pyrrolidine ainsi coupé et dont la présence dans la molécule est certaine (formule brute, spectres RMN ^{1}H et ^{13}C). Nous avons donc envisagé la fixation de ce groupement sur un des nitriles terminaux. Ceci conduirait à la structure 25a.



25a

Afin de justifier cette structure, nous allons comparer les propriétés spectrales du dérivé $C_{16}H_{22}N_4O$ à celles d'un azatriène, en l'occurence le cyanester 16b, qui a dû être choisi pour des raisons de solubilité. Le tableau VII résume ces propriétés.

- En IR, l'apparition d'un doublet NH_2 (3340, 3460cm^{-1}) et la disparition d'un nitrile sont l'indice d'une attaque d'un des nitriles terminaux de l'azatriène de départ. Par ailleurs, la conjugaison du nitrile (2175cm^{-1}) est comparable à celle du nitrile dans l'azatriène 16b (2180cm^{-1}) et indique sa fixation sur un carbone enrichi en électrons. Enfin, nous avons déjà parlé de la fonction C=O très conjuguée apparaissant à 1640cm^{-1}.

- En UV-visible, l'absorption à 436nm est du même ordre que celle des azadiènes de SCHOENI (1). La structure 25a peut en effet être assimilée à un azadiène avec un groupement électroattracteur vinyl-cétonique.

	H_{12}	3,5 (4H, m)	3,65 (4H, m)
	H_{13}	2,05 (4H, m)	2,0 (4H, m)
	NH_2	-	5,5 (2H, ms)
	OCH_3	3,8 (3H, s)	-
RMN ^{13}C (c) δ en ppm/TMS	C_1	31,9 (s)	33,30 (s)
	C_2	43,3 (t)	52,0 (t)
	C_3	163,1 (s)	200,6 (s)
	C_4	104,5 (d)	125,5 (d)
	C_5	162,85 (s)	155,9 (s)
	C_6	38,0 (t)	38,5 (t)
	C_7	132,1 (d)	140,6 (d)
	C_8	100,7 (s)	81,1 (s)
	C_9	165,1 (s)	157,45 (s)
	C_{10}	115,7 (s)	118,2 (s)
	C_{11}	28,3 (q)	28,6 (q)
	C_{12}	49,6 (t)	43,0 (t)
	C_{13}	51,8 (t)	25,3 (t)
	OCH_3	51,8 (q)	-

(a) Solvant utilisé : alcool 96

(b) Spectres effectués dans $CDCl_3$

- En RMN ^{1}H, l'attribution des protons vinyliques de l'azatriène 16b n'avait pas été faite au chapitre I. En raison de sa position en α de l'azote, le proton H_7 doit être plus déblindé que le proton H_4 (7,4ppm pour H_7 contre 5,6ppm pour H_4). Le même raisonnement s'applique pour l'attribution des protons vinyliques dans 25a, où le proton H_7, fixé sur carbone azométhinique, apparaît à 7,6ppm, alors que H_4 sort à 6,0ppm. La présence de deux groupes CH_2 singulets, d'un pic unique correspondant aux deux méthyles géminés, d'un groupe NH_2 échangeable à l'eau lourde, ainsi que de deux massifs pyrrolidine, est en accord avec la structure proposée 25a.

- En RMN ^{13}C, l'attribution des carbones a été faite d'après la multiplicité des pics et en comparaison avec les résultats de la RMN ^{13}C effectuée sur des azadiènes (26). Dans 16b, la conjugaison très poussée du système azatriénique dans le sens donneur-accepteur 3→8 confère un enrichissement électronique aux carbones 4, 7 et 8 qui apparaissent donc à champ plus fort que les carbones 3 et 5. L'attribution de C_8 est facile (singulet à 100,7ppm). Le carbone 7, en α de l'azote, doit être plus déblindé que le carbone 4, d'où leur attribution (doublets à 132,1ppm pour C_7 et 104,5ppm pour C_4). Dans 25a la conjugaison a lieu cette fois dans le sens donneur-accepteur 9 → 3, ce qui entraîne un enrichissement électronique des carbones 4, 7 et 8 qui doivent donc apparaître plus blindés que les carbones 3, 5 et 9. Le carbone 7, de caractère azométhinique, est plus déblindé (doublet à 140,6ppm) que le carbone 4 (doublet à 125,5ppm), alors que le carbone 8, bénéficiant de l'effet donneur des groupes amino en 9, apparaît le plus blindé (singulet à 81,1ppm), ce qui explique la grande conjugaison du nitrile en IR (2175cm^{-1}). Comme déjà mentionné plus haut, l'apparition d'un signal à 200,6ppm ne peut s'expliquer que par la présence d'un groupe C = O dans la molécule (carbone 3). Enfin, l'attribution des carbones 5 et 9 est plus difficile ; leurs déplacements chimiques sont d'ailleurs sensiblement les mêmes (155,9 et 157,45ppm).

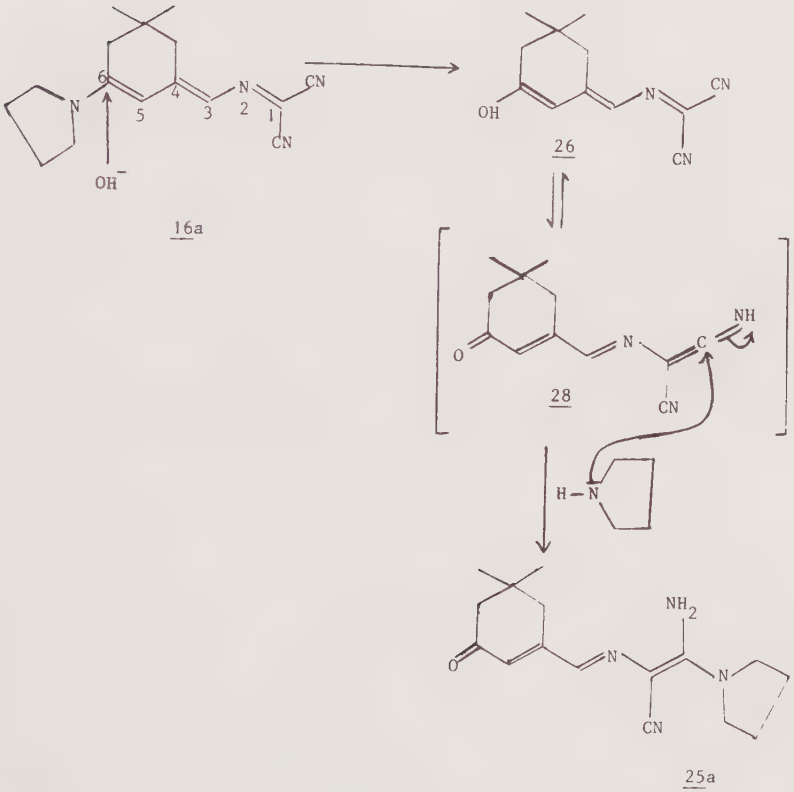
L'ensemble de ces données spectroscopiques permet donc de conclure sans ambiguité à la structure azatriénone 25a.

Mécanisme de formation de 25a

La structure du composé 25a étant établie, nous pouvons nous poser la question de sa formation.

La rupture de la liaison pyrrolidine-azatriène peut résulter d'une attaque nucléophile du carbone 6 (schéma 1) qui conduirait par une addition-élimination à l'énol 26. Une forme tautomère 28 de cet énol additionnerait alors l'amine secondaire présente pour former le dérivé observé.

Schéma 1

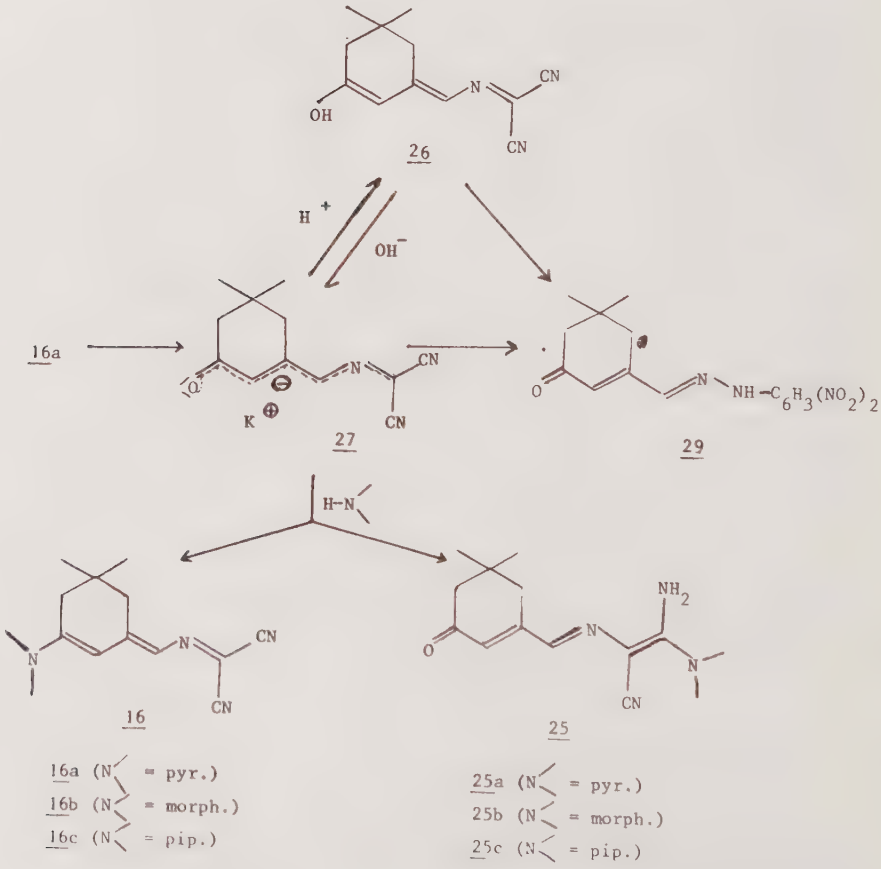


Nous avons donc tenté d'isoler l'intermédiaire 26 par un traitement basique différent de l'azatriène 16a. C'est ainsi que cet azatriène traité par deux équivalents de potasse au reflux d'éthanol conduit, après évaporation du solvant, à un solide cristallisé, peu stable à l'air, qui n'a pu être purifié et séparé de la potasse qui l'accompagne. Les seules

données que nous possédons à son sujet sont un spectre IR qui montre deux nitriles conjugués (2150, 2180cm^{-1}). Nous supposerons la disparition de la pyrrolidine dans ce traitement basique et l'aboutissement au sel de potassium 27.

Dans le tableau VIII, nous résumons les réactions de ce sel.

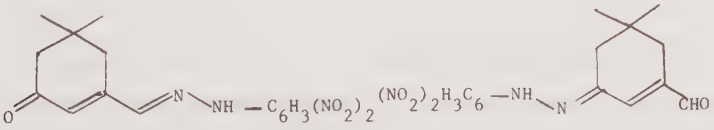
Tableau VIII : réactions de 27



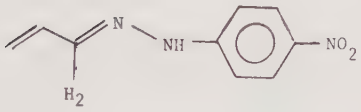
La structure de ce sel se trouve justifiée par la formation de l'énol 26 par acidification d'une solution aqueuse du sel de potassium 27. La structure du dérivé 26 et en particulier sa forme énolique en solution est confirmée par les données spectrales : deux nitriles conjugués (2130, 2175cm^{-1}) et une bande OH (3400cm^{-1}) en IR ; disparition du groupe pyrrolidine, et présence de deux protons vinyliques en RMN ^{1}H.

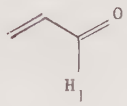
Mais la recristallisation de ce composé peu stable n'a pas été possible et l'analyse élémentaire n'a pas été effectuée. Toutefois, nous avons pu accéder à un dérivé de 26 par action de la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) : une hydrazone identique est obtenue soit à partir du sel 27, soit à partir de l'énol 26 avec une solution hydroalcoolique acide de DNPH.

L'analyse élémentaire ($C_{15}H_{16}N_4O_5$) de cette hydrazone montre que le groupement dicyanométhylèneamino a disparu. Dans ces conditions, les structures 29 ou 29' sont possibles et conformes avec les données spectrales observées (voir partie expérimentale). Toutefois, la vibration C = O à 1665cm^{-1} est trop basse pour un aldéhyde éthylénique du type 29'. D'autre part, la comparaison du déplacement chimique des protons aldéhydiques dans des structures 30 (voisine de 29) et 31 (voisine de 29') montre que le proton apparaissant à 8,3ppm correspond à l'hydrogène azométhinique d'une structure 29.



29 (δ = 8,3ppm) 29'





30 (δH_2 = 7,8ppm) 31 (δH_1 = 9,5ppm)

Nous excluons donc la structure 29'.

Malgré les données expérimentales réduites sur le sel de potassium 27 ou l'intermédiaire 26, nous pouvons admettre avoir isolé des intermédiaires de la réaction menant à 25a.

Nous avons donc fait agir la pyrrolidine et d'autres amines secondaires sur le sel de potassium en solution aqueuse à pH 8-9. On constate dans ces conditions la formation de deux produits :

- d'une part l'azatriène de départ 16. Cette réaction ne correspondrait en fait qu'à une synthèse d'ènamine à partir de cétone éthylénique et les exemples de la littérature (voir chapitre I pour la cholestènone et la testostérone) montrent bien que ces ènamines se forment facilement.

- d'autre part, on constate la formation d'azatriénone 25. La proportion des deux produits varie en fonction de l'amine engagée. C'est ainsi que la pyrrolidine conduit essentiellement à 16a ; la morpholine et surtout la pipéridine conduisent principalement aux azatriénones 25b et 25c.

Toutes les azatriénones (25a à 25c) présentent des caractéristiques spectrales semblables (voir partie expérimentale). Les hypothèses avancées pour la formation de 25a sont ainsi confirmées.

Compte-tenu du mécanisme de formation de 25a exposé ci-dessus, une amélioration des conditions opératoires a été réalisée par addition d'un excès de pyrrolidine dans le milieu réactionnel, tout en travaillant avec un défaut de potasse et à une température ne dépassant pas 70°C.

III - REACTIVITE DES PYRIDINES 22

Les pyridines 22 synthétisées plus haut sont des systèmes polyfonctionnels dont la réactivité nous a semblé digne d'être étudiée, en particulier la fonction ènamine de ces dérivés.

1) Stabilité.

Les pyridines 22 ont une fonction ènamine qui résiste relativement bien à l'hydrolyse.

- En milieu HCl 2N à température ordinaire, la pyridine 22a ($N\langle$ = pyr.) n'est pas touchée. Par contre, dans ces mêmes conditions, 22b ($N\langle$ = morph.) évolue après un certain temps vers des produits non définis.

- En milieu basique, on hydrolyse uniquement le nitrile en amide, sans toucher à la fonction ènamine, comme nous le verrons plus loin.

2) Réactions des oximes tosylées 1 sur la fonction ènamine

Cette fonction ènamine dont le proton vinylique apparaît à environ 5ppm en RMN (4,9 pour 22a, 5,2 pour 22b), est susceptible de réagir avec les oximes tosylées 1 (1) (tableau IX).

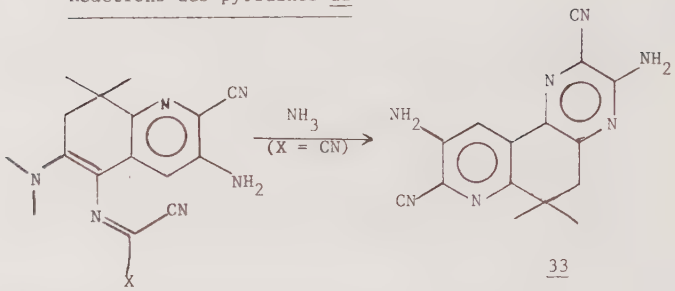
Effectivement, nous avons pu synthétiser des produits de réaction dont les caractéristiques correspondent aux azadiènes 32 (voir partie expérimentale) : apparition d'un ou deux nitriles conjugués en IR ; disparition du proton vinylique en RMN ; apparition d'une bande d'absorption dans le visible à une longueur d'onde voisine de celle observée dans les azadiènes 3 (λ max = 450nm) (1).

Ajoutons que les azadiènes 32 se distinguent des pyridines 22 de départ par l'absence de fluorescence en lumière UV.

Cette structure azadiénique 32 permet d'envisager une réaction de transamination par l'ammoniac, susceptible de conduire à une cyclisation en pyrazine 33 (21) (tableau IX). C'est ainsi que les produits 32a ($N\langle$ = pyr., X = CN) et 32c ($N\langle$ = morph., X = CN) ont conduit à la même pyrazine 33. La structure de 33 est déduite des caractéristiques spectrales :

Tableau IX

Réactions des pyridines 22

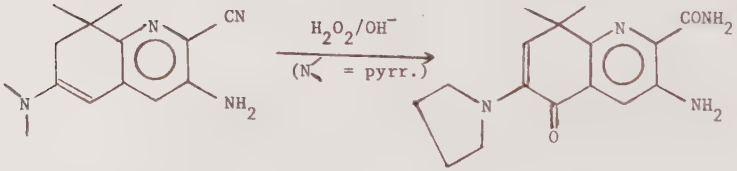


33

32a (N⟨ = pyrr., X = CN)

32b (N⟨ = pyrr., X = COOMe)

32c (N⟨ = morph., X = CN)



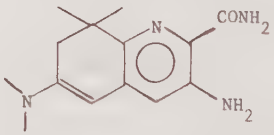
34

22a (N⟨ = pyrr.)

22b (N⟨ = morph.)

OH⁻/ROH

H2O2/OH⁻
+ CH3CN



38a (N⟨ = pyrr.)

38b (N⟨ = morph.)

- en IR, on constate la disparition des nitriles conjugués au profit d'une bande unique forte à 2240cm^{-1} (2CN fixés sur cycles aromatiques).

- En RMN, la disparition du groupe pyrrolidino (respectivement morpholino), et la présence de deux groupes NH_2 échangeables à l'eau lourde sont l'indice d'une transamination suivie d'une cyclisation entre le groupe NH_2 résultant et un nitrile terminal.

- Enfin le déplacement hypsochrome important ($\Delta\lambda$ = 62nm) en UV confirme le changement profond de la structure azadiénique conjuguée de départ.

Signalons en outre que cet hétérocycle 33 est un produit très peu soluble dans la plupart des solvants.

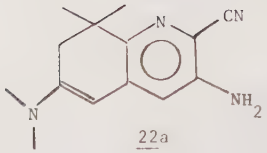
3) Hydrolyse de la fonction nitrile

En vue de soumettre ces pyridines à des tests pharmacologiques, nous avons procédé à l'hydrolyse de la fonction nitrile, qui, à priori, n'amène pas d'activité particulière dans ce domaine.

La méthode d'hydrolyse par l'eau oxygénée en milieu basique a d'abord été utilisée. En fait, elle a donné lieu à une réaction originale, ce qui nous a amenés à utiliser des méthodes plus classiques.

a) Hydrolyse en milieu basique en présence d'eau oxygénée

Le traitement de la pyridine 22a à température ordinaire par l'eau oxygénée à 30% en milieu basique (27, 28) nous conduit à un produit de formule brute $C_{16}H_{20}N_4O_2$. La stoechiométrie de cette réaction correspond donc globalement à l'addition d'une molécule d'oxygène.



22a

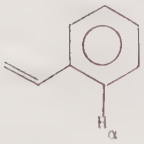
$$+ O_2 \xrightarrow[t.a.]{H_2O_2/OH^-} C_{16}H_{20}N_4O_2$$

Nous avons par conséquent examiné la structure de ce composé et les raisons de cette réactivité particulière. Les données spectroscopiques conduisent aux conclusions suivantes :

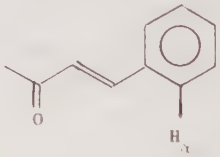
- le dérivé $C_{16}H_{20}N_4$ contient une fonction amide (disparition du nitrile, apparition de ν $CONH_2$ à 1675cm^{-1} en IR ; présence de 4H échangeables en RMN, dont deux sont dus au groupe NH_2 déjà présent).

- disparition du groupe CH_2 du noyau isocyclique et apparition d'un C = O conjugué à 1655cm^{-1}. La pyrrolidine et un proton vinylique sont toujours présents. Sur ces bases, les structures 34 et 34' peuvent être postulées.

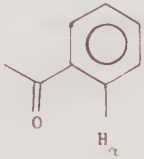
En comparant les déplacements chimiques des protons H_α dans la série styrène, phényl-4 buténone-2 et acétophénone, on constate que le carbonyle fixé sur le noyau a un effet de déblindage beaucoup plus important sur H_α qu'une double-liaison ou qu'un groupement CH_3-CO-CH=CH-.



7 - 7,4ppm

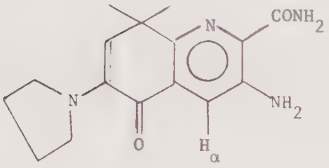


7,4

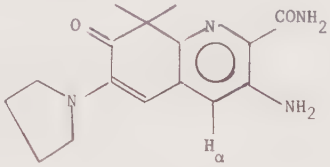


7,9

Or, le proton aromatique observé pour les structures 34 ou 34' est nettement plus déblindé (7,65ppm) que le proton aromatique dans l'amide 38a ou le nitrile 22a (6,3ppm).

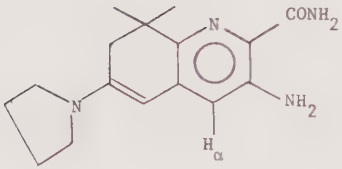


34

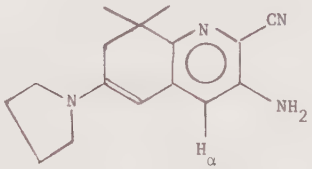


34'

(δH_α = 7,65ppm)



38a



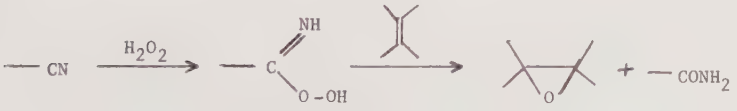
22a

(δH_α = 6,3ppm)

Nous concluons donc à une structure 34.

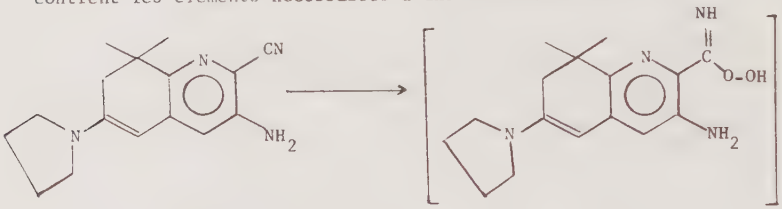
Il reste maintenant à justifier les raisons de cette évolution anormale du nitrile 22a.

Il est connu que les nitriles peuvent jouer un rôle catalytique important dans l'époxydation des doubles-liaisons éthyléniques (29, 30, 31).

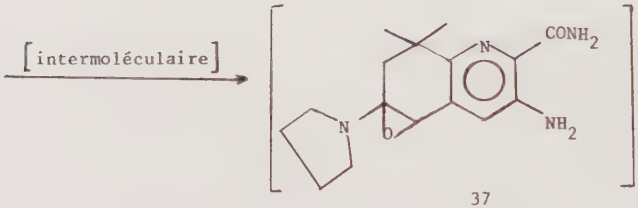


35

Le rôle du peramide 35 est complexe, mais peut formellement être assimilé à l'action d'une entité OH^+. Or, la pyridine 22a contient les éléments nécessaires à une telle réaction :

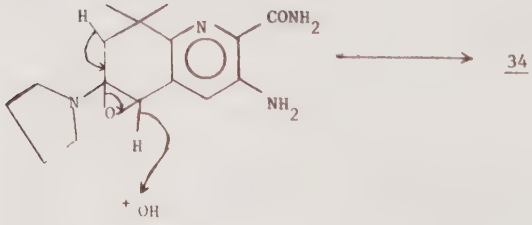


22a 36



37

Le passage de l'époxyde 37 à la cétone insaturée 34 doit faire intervenir une nouvelle molécule d'un agent oxydant, par exemple l'espèce peramidique 36 dont l'action sur l'hydrogène du carbone époxyde peut aussi être représentée formellement par l'attaque d'une entité OH^+.



37

L'intervention du nitrile a été vérifiée de la manière suivante : l'amide 38a, préparé par ailleurs et traité par l'eau oxygénée en milieu basique, reste inchangé ; par contre, ce même traitement, effectué en présence d'acétonitrile, conduit de nouveau à la cétone 34.

L'influence de l'amine secondaire est très nette : en effet, le dérivé morpholino 22b traité par l'eau oxygénée en milieu basique fournit uniquement l'amide 38b.

Les raisons de cette non-réactivité ne sont pas très claires : on peut penser que l'ènamine morpholino est moins réactive vis-à-vis d'une entité électrophile du type formel OH^+ que son homologue pyrrolidino (δH vinyl = 4,9ppm pour 22a et 5,2ppm pour 22b).

b) Hydrolyse en milieu basique

Après les constatations précédentes, nous avons procédé à l'hydrolyse du groupement nitrile en milieu basique (32) (KOH alcoolique à 70°C) qui conduit sans réactions secondaires aux amides désirés (38a et 38b) pour lesquels les données spectrales concordent parfaitement (voir partie expérimentale).

CONCLUSION

Il résulte de cette étude que les deux structures azatriéniques 16 et 17 dérivant de l'isophorone, présentent chacune de son côté, un centre électrophile privilégié :

- les azatriènes 17 possèdent un hydrogène labile en α du carbone 4. Cette réaction de déprotonation nous a permis la séparation des deux azatriènes 16 et 17 obtenus en mélange, par transformation de 17 en pyridine polyfonctionnelle, alors que 16 reste inchangé dans cette opération. Aucune réaction

de déprotonation des groupes alkyls fixés en 4 et 6 sur les azatriènes 16 n'a été observée.

- Par contre les azatriènes 16 subissent une attaque nucléophile du carbone 6 par l'ion hydroxyle. Cette addition est suivie de l'élimination du groupe amino-6. Le produit de substition résultant peut se réarranger et additionner une nouvelle molécule d'amine secondaire pour aboutir à une structure azatriénone nouvelle.

La pyridine 22a (N< = pyr.) donne lieu à une réaction originale non connue sur la fonction ènaminique, et réalisable grâce à la stabilité particulière de cette ènamine. Les hypothèses mécanistiques proposées mériteraient peut-être d'être vérifiées sur d'autres structures.

Enfin ces pyridines 22 sont des produits de départ intéressants pour l'élaboration d'hétérocycles nouveaux, notamment d'un dérivé dihydrotriazaphénanthrène polyfonctionnel.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - GENERALITES

Voir au chapitre I.

- Certains points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil Mettler FP5 (valeurs suivies de la lettre (M)).

- Les spectres UV-visibles ont été enregistrés au moyen d'un spectromètre Varian-Techtron modèle 635.

- La RMN ^{13}C a été effectuée sur un appareil XL-100/15. La multiplicité des signaux apparaît par découplage off-résonance.

- Les abréviations suivantes ont été utilisées dans les tableaux :
  - pyr. pour pyrrolidine
  - morph. pour morpholine
  - pip. pour pipéridine.

II - SYNTHESE DES PYRIDINES 22a ET 22b

a) Amino-3 cyano-2 diméthyl-8,8 pyrrolidino-6 dihydroquinoléïne 22a

Un mélange de 24,5g d'azatriènes 16a et 17a (= 0,091 mole) est mis en suspension dans 1l de méthanol. On ajoute 15g (= 0,15 mole) de triéthylamine et on agite pendant 24h. Puis on filtre la suspension qui est constituée principalement d'azatriène 16a n'ayant pas réagi et un peu de pyridine 22a non dissoute. Le filtrat, qui contient essentiellement la pyridine 22a, est concentré : il précipite un produit rouge que l'on filtre. La pyridine 22a, qui contient un peu d'azatriène 16a est dissoute dans le minimum d'HCl 2N à température ordinaire. L'azatriène 16a, insoluble, est filtré. Le filtrat est neutralisé au carbonate de sodium et la pyridine 22a précipite dans

le milieu. On obtient ainsi 9,6g de pyridine 22a, soit 70% de rendement par rapport à l'azatriène 17a (F = 206-9°C).

L'azatriène 16a est purifié de la même façon par traitement à HCl 2N.

Pyridine 22a ($C_{16}H_{20}N_4$) :

IR (KBr, cm^{-1}) : 3380, 3500 (NH_2), 2225 (CN)

RMN ^1H ($CDCl_3$, ppm) : NC_4H_8 (8H, 2m, 1,95 et 3,3); H arom. (1H, s, 6,3)

$\overset{H}{\diagdown\!\!=}$ (1H, s, 4,9); NH_2 (2H, ms, 4,0)

CH_2 (2H, s, 2,45) ; $2CH_3$ (6H, s, 1,3).

UV-vis. (alcool 96) : λmax : 387nm ε = 36500.

b) Amino-3 cyano-2 diméthyl-8,8 morpholino-6 dihydroquinoléine 22b

On procède de la même façon pour la pyridine 22b

22b ($C_{16}H_{20}N_4O$) : Rendt = 65% F = 218-20°C

IR (KBr) : 3360, 3500 (NH_2) ; 2225 (CN)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : NC_4H_8O (8H, 2t, 3,05 et 3,7) ; H arom. (1H, s, 6,4)

$\overset{H}{\diagdown\!\!=}$ (1H, s, 5,2), NH_2 (2H, ms, 4,05) ; CH_2(2H, s, 2,25)

$2CH_3$ (6H, s, 1,2)

UV-vis. (alcool 96) : λmax : 369nm, ε = 22500.

III - AZATRIENES 25

a) Amino-1 cyano-2 (diméthyl-5,5 oxo-3) cyclohexenyl-4 pyrrolidino-1 aza-3 butadiène 25a

Dans un ballon de 250cm3 surmonté d'un réfrigérant, on

introduit 2g d'azatriène 16a (0,0075 mole) et 0,20g de potasse (∿ 1/2 équivalent) en solution dans 120cm3 de méthanol. On ajoute 0,6g de pyrrolidine et on chauffe au bain-marie (BM) à 70°C pendant trois jours. La solution résultante est concentrée : il précipite 1,4g d'un produit orange bien cristallisé.

(Rendt : 65% - F = 220,0° (M)).

b) Amino-1 cyano-2 diméthyl-5,5 oxo-3 cyclohexenyl-4 morpholino-1 aza-3 butadiène 25b

Dans un ballon de 100cm3 muni d'un réfrigérant, on introduit une solution de 1g de sel de K 27 en solution dans 40cm3 d'eau, le pH ayant été ajusté à 8-9. On ajoute 2 équivalents de morpholine et on chauffe au BM à 70°C pendant 24h. Au refroidissement l'azatriène 25b précipite en mélange avec l'azatriène 16e. Après recristallisation dans le méthanol, on recueille : 0,5g d'azatriénone 25b (Rendt : ∿40% F = 207,6° (M)).

25b ($C_{16}H_{22}N_4O_2$)

IR (KBr) : 3200, 3400 (NH_2), 2175 (CN) ; 1620 (C = O conjugué).

RMN ($CDCl_3$) : NC_4H_8O (8H, ms, 3,75) ; $\diagup\!\!=\!\!\diagdown$ (1H, s, 6,15) ; $\diagup\!\!=\!\!\diagdown$ (1H, s, 7,8) NH_2 (2H, ms, 5,4) ; $2CH_2$ (4H, 2s, 2,3 et 2,5) ; $2CH_3$ (6H, s, 1,1)

UV-vis (alcool 96) : λmax = 426nm, ε = 41500.

IV - HYDROXY-1 DIMETHYL-5,5 (DICYANOMETHYLENAMINO) METHYLENE-3 CYCLOHEXENE 26.

Dans un ballon de 250cm3 surmonté d'un réfrigérant, on introduit 3g d'azatriène 16a et 120cm3 d'une solution alcoolique contenant 1,1g de potasse (= 2 équivalents). On chauffe à reflux pendant 1h, puis on évapore la solution sous vide, à sec. Le sel de K 27 ainsi récupéré est en mélange avec l'excès de potasse. Le sel 27 est dissous dans

le minimum d'eau. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte de l'acide acétique glacial jusqu'à neutralité. Le produit hydroxylé 26 précipite progressivement.

26 : Rendt = 60% - F = 206,4°C (M)

IR (KBr) : 3400 (OH) ; 2130, 2175 (2CN)

RMN (DMSO) : =N (1H, s, 7,2) ; =(1H, s, 5,5) ; OH (1H, s, 3,2) ; $2CH_2$ (4H, 2s, 2,0 et 2,35) ; $2CH_3$ (6H, s, 0,85).

V - (DIMETHYL-5,5 OXO-3) CYCLOHEXENYL-1 (DINITRO-2,4) PHENYLHYDRAZONE 29

Dans un ballon de 100cm3, surmonté d'un réfrigérant, on introduit une solution de 1g de sel de K 27 dans 40cm3 d'un mélange méthanol-eau 1/1. Après addition d'une solution alcoolique de DNPH et d'acide phosphorique dilué, on chauffe au BM à 70°C pendant 1 heure. Il précipite un produit orange que l'on filtre après refroidissement de la solution. On obtient 0,8g d'hydrazone 29.

29 ($C_{15}H_{16}N_4O_5$) ; Rendt = 55% - F = 229,5° (M) (AcOEt).

IR (KBr) : 3300 (NH), 1665 (C = O conj.).

RMN (DMSO) : Φ (3H, 2d et 1q, 7,75 à 8,8) ; =N (1H, s, 8,3) ; =(1H, s, 6,1) ; NH (1H, ms, 3,8) ; $2CH_2$ (4H, 2s, 2,25 et 2,55) ; $2CH_3$ (6H, s, 1,0).

UV-vis (alcool 96) : λmax = 380nm, ε = 33000.

VI - AZADIENES 32

a) Amino-3 cyano-2 dicyanométhylenamino-5 diméthyl-8,8 pyrrolidino-6 dihydro-7,8 quinoléine 32a

Dans un ballon à 3 tubulures, muni d'un tube à $CaCl_2$, d'un agitateur et d'une ampoule à brome, on place une solution de

4g d'OTMD 1a (= 1,6 x 10^{-2} mole) dans 300cm3 de chlorure de méthylène sec. On ajoute lentement, sous agitation, une solution de 4,3g d'ènamine 22a (= 1,6 x 10^{-2} mole) et 1,5g de pyridine dans 50cm3 de chlorure de méthylène sec en refroidissant à la glace. Après 24h de réaction, on concentre la solution et on filtre le précipité. Après lavage à l'eau, essorage et sèchage, on recueille 5,3g d'azadiène 32a.

b) Pour les azadiènes 32b et 32c on procède de la même façon.

Tableau X

Propriétés physiques et spectroscopiques des azadiènes 32.

ts	Formule brute	Rdt %	F°C	I.R. ν NH	I.R. ν CN	I.R. ν C=O	UV-vis. λ max	UV-vis. ε	RMN ^{1}H Solv.	RMN ^{1}H δ(ppm/TMS)
a	$C_{19}H_{19}N_7$	95	196-8	3380 3450	2200 2220 2240	-	454	22800	DMSO	H arom.(1H,s,7,05) NH_2 (2H,ms, 5,6)
b	$C_{20}H_{22}N_6O_2$	53	164-7	3250 3350	2180 2220	1680	461	22400	$CDCl_3$	H arom.(1H,s,6,9) NH_2 (2H,ms, 4,4)
c	$C_{19}H_{19}N_7O$	65	189-91	3250 3360 3460	2175 2200 2240	-	461	16500	DMSO	H arom.(1H,s,7,2) NH_2 (2H,ms, 6,1)

VII - DIAMINO-3,7 DICYANO-2,6 DIMETHYL-10,10 DIHYDRO-9,10 TRIAZA-1,5,8 PHENANTHRENE 33

Dans un erlen de 100cm3, on introduit une suspension de 1g d'azadiène 32a (=2,9 x 10^{3} mole) dans 50cm3 de méthanol. On ajoute 3 x 2cm3 d'une solution 4N d'ammoniac dans le méthanol en l'espace de 6h. Il apparaît un précipité jaune que l'on filtre après refroidissement. On recueille 0,75g de produit tricyclique 33.

33 ($C_{15}H_{13}N_7$) : Rendt ≃ 85% - Subl. ≃ 350°C

IR (KBr) : 3180 - 3450 ($2NH_2$), 2240cm^{-1} (2CN)

RMN (DMSO) : H arom. (1H, s, 7,7), $2NH_2$ (4H, 2ms, 6,1 et 7,5)
CH_2 (2H, s, 2,9), $2CH_3$ (6H, s, 1,2).

UV-vis. (alcool 96) : λmax = 392nm (ε non déterminé).

VIII - AMINO-3 CARBAMOYL-2 DIMETHYL-8,8 OxO-5 PYRROLIDINO-6 HYDRO-8 QUINOLEÏNE 34

Dans un erlen de 100cm3, on ajoute, sous agitation, 10ml d'eau oxygénée à 30% et 2ml de soude 2N à une solution de 1g de pyridine 22a (= 3,72 x 10^{-3} mole) dans 40cm3 d'acétone. Après 1h1/2 de réaction, on concentre la solution. Il précipite alors 0,66g de produit 34 sous forme de cristaux jaunes que l'on filtre et lave à l'eau.

34 ($C_{16}H_{20}N_4O_2$) Rendt : 60% - F = 200,1° (M)

IR (KBr) : 3340 - 3500 ($2NH_2$) ; 1675 ($CONH_2$) ; 1655 (C = O conj.).

RMN ($CDCl_3$) : NC_4H_8 (8H, 2m, 1,9 et 3,2) ; H arom. (1H, s, 7,65)

(1H, s, 5,7) ; NH_2 (2H, ms, 5,9), $2CH_3$ (6H, s, 1,5).

IX - AMIDES 38

a) Amino-3 carbamoyl-2 diméthyl-8,8 pyrrolidino-6 dihydro-7,8 quinoléïne 38a

Dans un ballon de 100cm3, muni d'un réfrigérant, on introduit une suspension de 1g de pyridine 22a (= 3,72 x 10^{-3} mole) dans 40ml d'une solution hydroalcoolique 1/1 de KOH 2N. On chauffe au BM à 70°C pendant 2h. Après concentration de la solution, il précipite 0,850g d'amide sous forme d'aiguilles jaunes.

38a ($C_{16}H_{22}N_4O$) - Rendt : 80% - F = 222-4°C

IR (KBr) : 3330 - 3470 ($2NH_2$) ; 1670 ($CONH_2$).

RMN ($CDCl_3$) : NC_4H_8 (8H, 2m, 1,85 et 3,20) ; H arom. (1H, s, 6,3)

$\diagup\!\!=\!\!\diagdown$ (1H, s, 4,85), NH_2 (2H, ms, 5,55), CH_2 (2H, s, 2,4)
H
$2CH_3$ (6H, s, 1,2).

b) Amino-3 carbamoyl-2 diméthyl-8,8 morpholino-6 dihydro-7,8 quinoléine 38b

Pour l'amide 38b on procède de la même manière que pour 38a.

38b ($C_{16}H_{22}N_4O_2$) Rendt : 83% - F = 212,4°C (M)

IR (KBr) : 3280 - 3450 ($2NH_2$) ; 1665 ($CONH_2$).

RMN ($CDCl_3$) : NC_4H_8O (8H, 2t, 3,05 et 3,75) ; H arom? (1H, s, 6,4)

$\diagup\!\!=\!\!\diagdown$ (1H, s, 5,3) ; NH_2 (2H, ms, 5,7)
H
CH_2 (2H, s, 2,3) ; $2CH_2$ (6H, s, 1,25).

Tableau XI : Analyses élémentaires

Produits	% C		% H		% N	
	Calcul	Trouvé	Calcul	Trouvé	Calcul	Trouvé
22a	71,60	71,71	7,45	7,37	20,90	20,91
22b	67,60	67,29	7,05	6,99	19,70	19,68
25a	67,10	67,27	7,70	7,76	19,60	19,74
25b	63,50	63,69	7,30	7,26	18,55	18,48
25c	68,0	67,97	8,0	7,92	18,65	18,56
29	54,20	53,70	4,81	5,08	16,85	16,52
32a	66,10	65,48	5,50	5,35	28,40	27,65
32b	63,50	63,18	5,82	6,04	22,20	21,49
32c	63,15	62,57	5,26	5,26	27,20	26,52
33	61,80	61,66	4,46	4,27	33,70	32,67
34	63,60	63,29	6,70	7,12	18,70	18,80
38a	67,10	66,94	7,70	7,59	19,60	19,50
38b	63,50	63,69	7,30	7,49	18,55	18,43

CHAPITRE III

REACTIVITE DES AZATRIENES DERIVES D'OCTALONE ET DE STEROÏDES EN MILIEU BASIQUE

INTRODUCTION

Dans le chapitre précédent, nous avons examiné quelques propriétés des azatriènes dérivant de l'isophorone vis-à-vis des bases.

La structure azatriénique du type octalone présente les mêmes centres électrophiles. Pourtant la différence de substitution et surtout la différence de configuration entraine, comme nous le verrons, un certain nombre de différences sur le plan réactionnel.

Ainsi les possibilités réactionnelles que l'on peut envisager à priori sur ces azatriènes sont les suivantes :

- Déprotonation des groupes alkyls en 4 et 6 avec formation éventuelle de sels ou isomérisation en ylures d'azométhine, dans le cas où X = COOR, comme il avait déjà été envisagé pour les azatriènes de la série de l'isophorone (chapitre II).

- Attaque nucléophile sur la position 6, pouvant évoluer vers une élimination du groupe amino en 6. On constatera qu'une évolution ultérieure reste possible, en raison de la configuration particulière de ces azatriènes (cis au niveau de la double-liaison $C_3 = C_4$), notamment par attaque du carbone 5 fortement nucléophile sur un des nitriles terminaux, favorisée par une transition à six maillons.

Ceci est résumé dans le tableau XII.

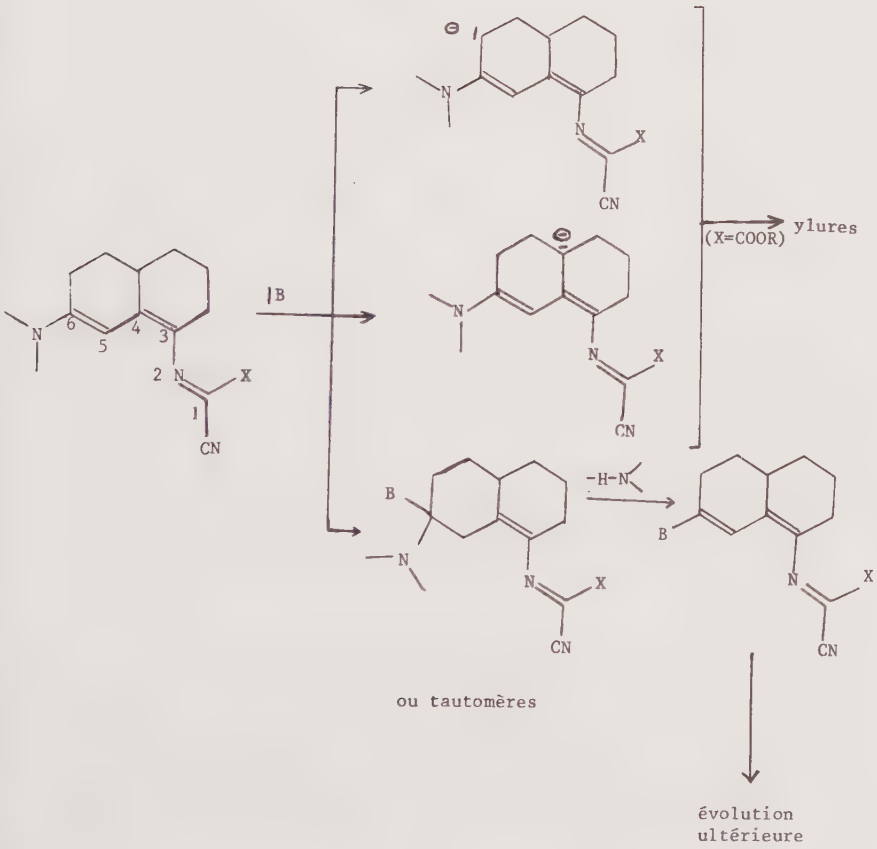
Dans ce chapitre, nous examinerons le comportement des azatriènes dérivant de l'octalone dans les milieux basiques.

Nous étudierons les structures obtenues et nous nous pencherons sur les mécanismes réactionnels.

Nous appliquerons ces réactions en série stéroïde.

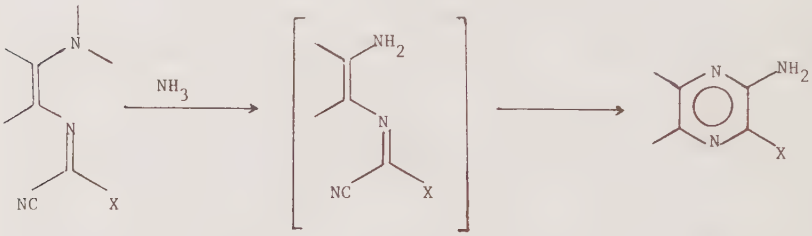
Tableau XII

Possibilités réactionnelles des azatriènes du type octalone en milieu basique.



I - CYCLISATION EN PYRIDINES DES AZATRIENES DERIVES D'OCTALONE

Rappelons que dans le cas des azadiènes 3 un traitement ammoniacal conduit à la cyclisation en pyrazines substituées 39, la réaction procédant intermédiairement par une transamination (21).



3 39

A un moment où la structure δ-substituée des azatriènes n'était pas encore établie, nous pensions accéder, par un traitement ammoniacal, à des pyrazines substituées. L'azatriène ne réagissant pas en milieu ammoniacal à température ordinaire, nous avons été amenés à conduire ce traitement en autoclave à température plus élevée.

C'est ainsi que nous avons pu observer en CCM un produit fluorescent en lumière UV. La structure δ-substituée de l'azatriène étant démontrée, il est impossible qu'on ait pu obtenir une pyrazine. Le produit obtenu est par conséquent un autre produit de cyclisation fluorescent.

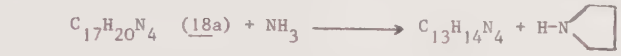
1) Structure des produits de cyclisation.

Le traitement de l'azatriène 18a par une solution méthanolique d'ammoniac, en autoclave à 85°C pendant 5h, conduit à un produit de formule brute $C_{13}H_{14}N_4$. La réaction s'accompagne de la formation de plusieurs produits secondaires non identifiés, pouvant être éliminés par recristallisation.

Les conditions réactionnelles indiquées sont optimales. En effet une élévation de la température, tendant à raccourcir la durée

de la réaction, augmente la quantité de produits annexes. A l'inverse, un abaissement de la température augmente très nettement le temps de réaction et n'améliore pas le rendement en produit pur obtenu.

La stoechiométrie de la réaction correspond au remplacement du groupe pyrrolidino de l'azatriène de départ par un groupe amino.



Les caractéristiques physiques et spectrales montrent que la structure azatriénique a disparu :

- En IR, nous observons une bande unique à 2250cm^{-1} correspondant à un nitrile fixé sur noyau aromatique (22) ; une bande NH_2 (3410, 3290cm^{-1}) et une absorption à 3160cm^{-1} correspondant vraisemblablement à une vibration NH.

  Signalons que le produit brut présente une faible bande C = O à 1670cm^{-1}.

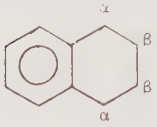
- En RMN ^1H, nous observons la disparition du proton vinylique H_β, ce qui indique une cyclisation de l'azatriène de départ sur la position β par rapport à la fonction amine.

Nous remarquons également la disparition de la pyrrolidine, ainsi que l'apparition de deux signaux échangés après addition d'eau lourde. Ces signaux correspondent à deux protons NH_2 et un proton NH.

Une analyse plus complète du spectre permet de constater le déblindage de cinq protons aliphatiques du squelette octalone par rapport à l'azatriène 18a de départ. En effet, dans 18a, les protons du cycle octalone apparaissent sous forme d'un massif compact entre 1,5 et 2,2ppm, alors que dans le produit réactionnel $C_{13}H_{14}N_4$, cinq de ces protons accusent un déblindage de 0,8 à 1ppm (massif entre 2,5 et 3ppm).

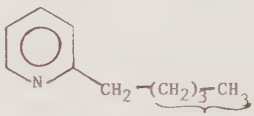
Or il est connu que les protons de groupes alkyls en α d'un noyau aromatique en général et pyridinique en particulier subissent

un déblindage d'environ 1ppm par rapport à d'autres groupes alkyls (33). C'est ainsi que dans le tétrahydro-1,2,3,4 naphtalène, les protons H_α apparaissent à 2,76ppm et les protons H_β à 1,79ppm (34). De même, dans la pentyl-2 pyridine les protons H_a sortent à 2,73ppm, alors que les autres protons aliphatiques s'échelonnent entre 0,9 et 1,72ppm (35).



H_α : 2,76ppm

H_β : 1,79



(a) (b)

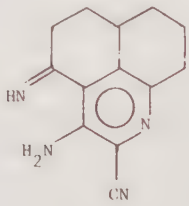
H_a : 2,73ppm

H_b : 0,9 à 1,72

Ce résultat confirme donc la cyclisation de l'azatriène de départ en un produit aromatique qui ne peut être qu'une pyridine, puisque la chaine cyclisante contient un atome d'azote.

Enfin en UV-visible, le déplacement hypsochrome très important confirme la disparition de la structure conjuguée de l'azatriène de départ ($\Delta\lambda$ = 174nm).

Sur la base de ces résultats spectroscopiques, nous pouvons avancer la structure 40 pour $C_{13}H_{14}N_4$.



40

Cette structure est en accord avec le déblindage de cinq protons du cycle octalone en RMN ^1H : trois en α du noyau aromatique et deux en α de la fonction imine.

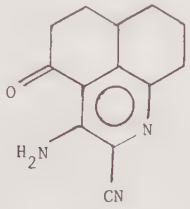
Pour confirmer la présence de cette fonction imine, nous procédons à son hydrolyse par une solution d'HCl N/2, à température ordinaire, pendant quelques heures. A cette concentration d'acide, la pyridine 40, ainsi que le produit de transformation éventuel 41, ne sont pas solubles. Après filtration, on recueille un produit jaune, également fluorescent en lumière UV, mais présentant des caractéristiques physiques différentes de celles de 40 (PF, données spectrales), et dont la formule brute $C_{13}H_{13}N_3O$ répond à la stoechiométrie suivante :

$$C_{13}H_{14}N_4 \ (40) \ + \ H_2O \longrightarrow C_{13}H_{13}N_3O \ + \ NH_3$$

En effet nous observons, en IR, l'apparition d'une bande C = O à 1670cm^{-1} (bande déjà partiellement présente dans le spectre IR du produit brut 40), et la disparition de la vibration NH à 3160cm^{-1}. Le spectre IR présente toujours une bande NH_2 (3550, 3440cm^{-1}) et une bande CN à 2250cm^{-1} correspondant à un nitrile fixé sur noyau aromatique. Le produit hydrolysé 41 donne un spectre RMN ^1H approchant de celui de l'imine 40 : on note en effet l'absence de proton vinylique, la présence d'un groupe NH_2 échangeable à l'eau lourde, le déblindage des cinq protons aliphatiques en α du cycle pyridinique et de la fonction C = O. La seule différence réside dans la disparition du proton de la fonction imine hydrolysée.

Enfin le spectre UV-visible présente une absorption à une longueur d'onde voisine de celle de 40 (λ max = 404nm).

Tous ces résultats permettent de conclure à une structure cétonique pour cette pyridine 41.



41

Parmi les impuretés polluant la pyridine 40, outre le produit d'hydrolyse 41 déjà mentionné, on observe, par CCM de la solution réactionnelle, la présence du produit d'hydrolyse du nitrile en amide 45, produit synthétisé par ailleurs (voir plus loin).

2) Mécanisme

Afin d'éclaircir le mécanisme de cette cyclisation de l'azatriène 18a en pyridine avec perte d'une molécule de pyrrolidine, nous avons fait un certain nombre d'essais.

C'est ainsi que nous avons traité l'azatriène 18a par la triéthylamine, au reflux du méthanol. Après quelques heures, nous avons constaté (par CCM) la formation d'un produit fluorescent qui s'est révélé être, après isolement et purification, la pyridine-cétone 41.

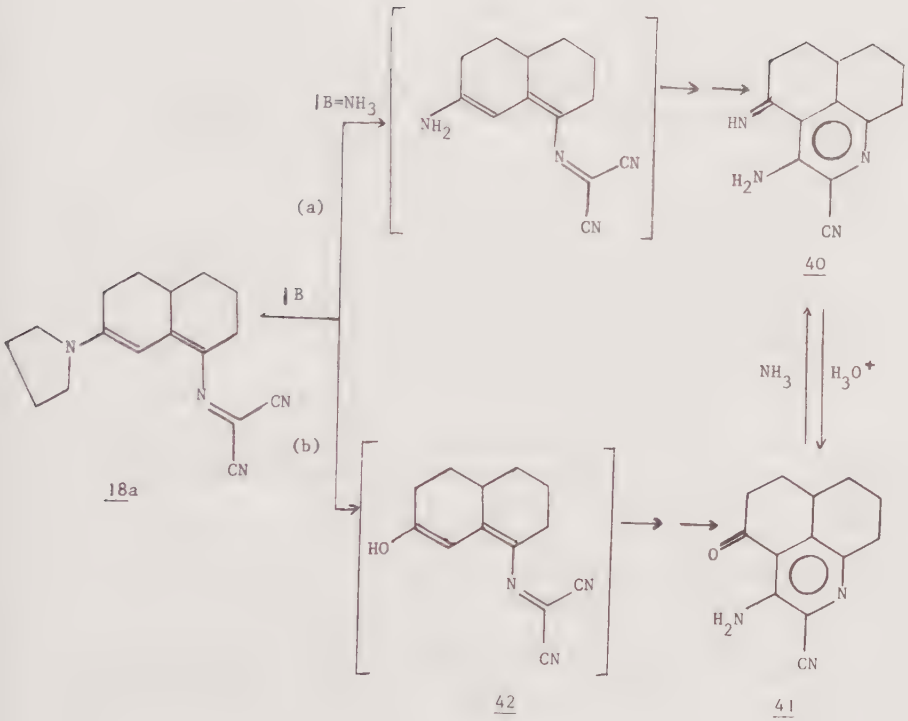
D'autre part, un traitement similaire par le triton B (hydroxyde de benzyltriméthylammonium) en défaut, au reflux du méthanol, conduit à la même pyridine 41.

Toutefois, tous ces traitements s'accompagnent de la formation de produits secondaires qui rendent la purification difficile et abaissent les rendements en pyridine 41.

Compte-tenu de ces données expérimentales, deux hypothèses peuvent être émises pour le mécanisme de cette cyclisation.

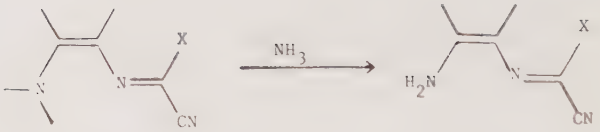
Tableau XIII

Hypothèses mécanistiques



Pour le traitement ammoniacal, les deux mécanismes sont parfaitement plausibles.

La voie (a) peut être rapprochée d'une réaction de transamination effectuée sur les azadiènes 3 où un certain nombre de dérivés transaminés 43 ont pu être isolés (36).



3 43

La voie (b) peut également être envisagée, car le traitement ammoniacal se fait en solution méthanolique non sèche, milieu dans lequel on a des ions OH^-. On formerait alors intermédiairement la pyridine 41 qui serait spontanément transformée en imine 40 par action d'ammoniac en excès.

Pour étayer cette hypothèse, nous avons fait une ammonolyse de la cétone 41 dans les mêmes conditions que le traitement ammoniacal de l'azatriène 18a (solution méthanolique, à 85°C, en autoclave). Ce traitement nous a effectivement conduits à l'imine 40.

Dans l'espoir de piéger un intermédiaire du type triénol 42, dans cette réaction de cyclisation en pyridine, nous avons effectué des traitements basiques à température plus basse.

C'est ainsi que l'action du triton B ou de la potasse méthanolique, à température ordinaire, sur l'azatriène 18a conduit à un nouveau produit de formule brute $C_{17}H_{20}N_4O$, confirmée par le pic moléculaire à 296 de son spectre de masse. Ceci correspond globalement à l'addition d'un atome d'oxygène, donc à une oxydation de l'azatriène de départ.

$$C_{17}H_{20}N_4 \ (18a) \ + \ [O] \longrightarrow C_{17}H_{20}N_4O$$

Le produit obtenu, qu'on appelera X, est isolé par concentration de la solution, préalablement neutralisée par l'acide acétique. Il faut éviter de trop chauffer cette solution, car le produit X est peu stable en solution chaude.

C'est un solide très coloré (violet en solution) qui présente en CCM un Rf nettement différent de 18a, dans divers solvants. Sa faible solubilité nous a empêchés d'obtenir des spectres RMN ^{1}H et ^{13}C.

En IR, l'observation de deux bandes CN très conjuguées (2150, 2190cm^{-1}) démontre la conservation du groupe dicyanométhylenamino de l'azatriène de départ. L'apparition d'une bande à 3450cm^{-1} pourrait indiquer l'introduction de la fonction OH qui s'accorderait avec la stoechiométrie de la réaction.

Enfin en UV-visible, la grande conjugaison observée (λ max = 577nm, ε = 71100), voisine de celle de l'azatriène 18a de départ (λ max = 562nm, ε = 75300) confirmerait la conservation de la structure azatriénique avec l'électro-donneur pyrrolidino et les accepteurs cyano.

C'est un argument supplémentaire en faveur de la présence de la pyrrolidine dans la molécule, et qui exclue par conséquent la structure d'aza-triénol 42.

Au-delà de ces données expérimentales, insuffisantes pour l'établissement de la structure de X, on s'explique mal cette réaction d'oxydation de l'azatriène en milieu basique, à basse température.

Malheureusement, tant qu'une structure définitive n'aura pu être attribuée à ce produit, aucune hypothèse ne peut être émise quant au mécanisme de sa formation.

Par manque de temps, nous n'avons pu aller au bout de nos investigations qui mériteraient d'être poursuivies.

Nous avons en effet constaté qu'un traitement basique de X, à haute température, conduit à une transformation en produits fluorescents non isolés, dont aucun ne s'est révélé être la pyridine 41 (Rf différent en CCM).

Ceci prouve en tout cas que le produit X n'est pas l'intermédiaire 42 supposé intervenant dans la formation de la pyridine 41 à partir de l'azatriène 18a.

3) Autres réactions

D'autres azatriènes, dérivant d'octalone, ont également fait l'objet d'un traitement ammoniacal, dans les mêmes conditions que 18a.

L'azatriène 18c (N⟨ = morph., X = CN) a conduit à la même pyridine 40 qui, après hydrolyse acide, nous a fourni la pyridine-cétone 41.

En revanche, les azatriènes cyanesters 18b et 18d, traités dans les mêmes conditions, ont conduit à un mélange de plusieurs produits fluorescents qui n'ont pas pu être séparés et analysés.

Deux hypothèses réactionnelles peuvent néanmoins être émises :

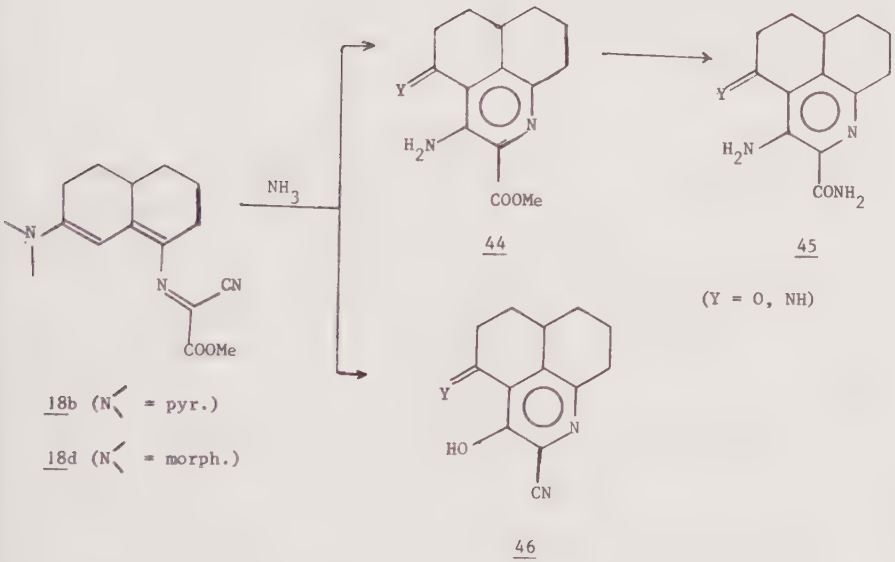
- On peut en effet s'attendre à une cyclisation en pyridine 44, comme dans le cas des azatriènes 18a et 18c. Une ammonolyse ultérieure du groupe ester dans les conditions opératoires présentes n'est pas impossible et conduirait alors à la pyridine-amide 45 (37).

- Une cyclisation sur le groupe ester, conduisant à la pyridine 46, peut également être envisagée.

Tous ces produits, rapportés dans le tableau XIV, sont des hétérocycles aromatiques, ce qui expliquerait leur fluorescence observée en CCM.

Tableau XIV

Possibilités réactionnelles des azatriènes cyanesters



18b (N⟨ = pyr.)

18d (N⟨ = morph.)

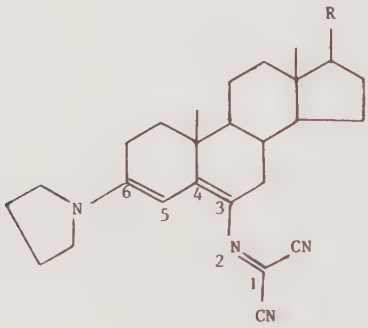
L'amide 45 (Y = O) a d'ailleurs été préparé à partir de la pyridine 41, dans le but d'amener une activité pharmacologique éventuelle.

L'hydrolyse du nitrile en amide a été effectuée par un traitement à l'eau oxygénée en milieu basique, à température ordinaire (27, 28). Nous avons ainsi obtenu un solide jaune dont les caractéristiques physiques et spectroscopiques correspondent à la structure

postulée 45 (mauvaise solubilité dans divers solvants, nous privant du spectre RMN ; remplacement de la fonction CN par $CONH_2$ en IR ; analyse élémentaire correspondant à la formule brute $C_{13}H_{15}N_3O_2$).

II - CYCLISATION EN PYRIDINES DES AZATRIENES STEROÏDES

Les azatriènes stéroïdes 20a (dérivé de cholesténone) et 20c (dérivé de testostérone) présentent une structure analogue à celle des azatriènes du type octalone, du moins en ce qui concerne la configuration du système conjugué.



20a (R = C_8H_{17})

20c (R = OH)

Ainsi ces structures ont-elles constitué un excellent champ d'application de la réaction de cyclisation en pyridines, étudiée précédemment sur les azatriènes 18a et 18c.

C'est ainsi qu'un traitement de ces azatriènes en solution dans le méthanol par l'ammoniac à 120°C, en autoclave, pendant une quinzaine d'heures, a conduit à un mélange de produits fluorescents en lumière UV, dont l'un est nettement prépondérant.

- Cas du dérivé de cholesténone.

Par évaporation du méthanol, il subsiste un mélange huileux difficile à faire cristalliser. Seule une chromatographie en phase liquide permet l'isolement du produit essentiel, présentant une fluorescence verte en CCM, analogue à celle observée dans le cas des pyridines 40 ou 41 de type octalone.

Le produit 47a, isolé pur avec un rendement faible (environ 30%), est un solide jaune, peu soluble dans la plupart des solvants, exceptés la pyridine, et, dans une moindre mesure, les solvants chlorés.

- Cas du dérivé de testostérone.

La solution réactionnelle obtenue semble contenir moins d'impuretés que dans le cas précédent. Ceci se traduit par la cristallisation plus aisée d'un produit 47b jaune-orangé, par concentration de cette solution réactionnelle.

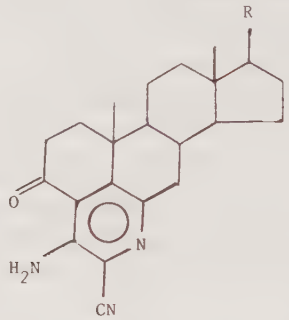
Ce produit présente une tache fluorescente en lumière UV. Il est soluble dans la plupart des solvants organiques, en particulier les solvants chlorés, et est purifié par recristallisation dans l'alcool.

La structure de ces produits est déduite des caractéristiques spectrales :

- En IR, on enregistre une bande NH_2 dans la région $3400cm^{-1}$; une seule bande CN à $2265cm^{-1}$ pour 47a et $2250cm^{-1}$ pour 47b, correspondant à des nitriles fixés sur noyau aromatique ; une vibration C = O à $1670cm^{-1}$, également voisine d'un cycle aromatique (38).
- En RMN ^1H, la disparition du proton vinylique confirme la cyclisation sur le carbone 5 de la chaine azatriénique. L'absence de la pyrrolidine explique l'apparition de la fonction C = O en IR. Nous enregistrons également le signal de deux protons échangeables à l'eau lourde (NH_2). Enfin, le déblindage des quatre protons en α du cycle aromatique et de la fonction C = O est moins évident que dans les pyridines 40 et 41.

Ces résultats nous permettent de conclure sans ambiguité à

une structure de pyridine-cétones pour 47a et 47b. L'analyse élémentaire de ces produits concorde avec les structures postulées.

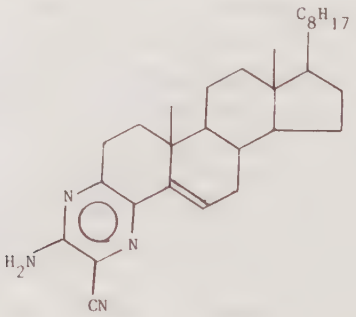


47a (R = C_8H_{17})

47b (R = OH)

Notons que des pyridines-imines, du type de celles qui ont été obtenues dans le cas de l'octalone, n'ont pas été observées dans le cas des stéroïdes, peut-être par suite des conditions réactionnelles différentes (température, durée du traitement).

Signalons que l'azatriène épiconjugué 21, traité par une solution méthanolique d'ammoniac, à température ordinaire, conduit à la pyrazine 48, dont la structure est établie sur la base des résultats physiques et spectroscopiques (fluorescence bleue en lumière UV ; fonctions NH_2 et CN, fixées sur noyau aromatique, en IR ; disparition de la pyrrolidine en RMN). L'analyse élémentaire est en accord avec la structure 48.



48

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons mis en évidence un nouveau mode de réaction des azatriènes en milieu basique.

La cyclisation en pyridine des azatriènes dérivant de l'octalone est rendue possible par la configuration particulière de ces dérivés. Néanmoins, seuls les dérivés dinitriles ont fourni des pyridines isolées avec des rendements honnêtes.

Le mécanisme de la réaction n'a pas pu être entièrement élucidé ; en particulier des intermédiaires réactionnels n'ont pu être piégés.

Les azatriènes stéroïdes ont fait l'objet de traitements basiques similaires. Toutefois les pyridines obtenues sont isolées avec des rendements beaucoup plus faibles, en raison de la formation de toute une série de produits secondaires, difficiles à éliminer.

Enfin, aucun des traitements basiques essayés n'a abouti à la formation d'ylure d'azométhine, comme il avait été envisagé dans l'introduction.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - GENERALITES

Voir chapitres précédents.

- La chromatographie sur colonne a été effectuée sur une colonne Merck prête à l'emploi (dimension C)

  Gel de silice 60.

- Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Thomson-Houston THN 208, sous une énergie d'ionisation de 70eV.

II - SYNTHESE DES PYRIDINES 40 ET 41

a) Amino-3 cyano-2 imino-4 hexahydro-5,6,6a,7,8,9 benzo [d,e] quinoléïne 40

Dans un autoclave agité de 1l, on introduit 10g (= $3,6 \times 10^{-2}$ mole) d'azatriène 18a dans 700cm3 de méthanol et 15ml d'une solution 4N d'ammoniac dans le méthanol. On chauffe à 85°C, sous agitation pendant 5h1/2. La solution obtenue est concentrée sous vide. Au refroidissement, il précipite 5g de pyridine-imine 40 (Rdt = 62% - F = 181-2°C (MeOH)).

IR (KBr, cm^{-1}) : 3410, 3290 (NH_2), 3160 (NH), 2250 (CN)

RMN ^1H ($CDCl_3$, ppm) : NH_2 (2H, ms, 7,4) ; NH (1H, s, 9,6) ; H aliph. α (5H, ms, 2,5 à 3,0), autres H aliph. (6H, ms, 1,0 à 2,3)

UV-vis. (alcool 96) : λ max = 388nm, ε = 7400.

b) Amino-3 cyano-2 oxo-4 hexahydro-5,6,6a,7,8,9 benzo [d,e] quinoléïne 41.

On procède de la même manière que précédemment sur

1g d'azatriène 18a. La solution résultante est évaporée complètement et le résidu est repris par 100cm3 d'HCl N/2. Après quelques heures d'agitation, on filtre la suspension vert-jaune et on lave à l'eau. Après essorage et sèchage au déssicateur sous vide, on recueille 6g de pyridine-cétone 41. (Rdt = 73% - F = 141-3°C (MeOH)).

IR (KBr) : 3550, 3440 (NH_2), 2250 (CN) 1670 (C = O)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : NH_2 (2H, s, 6,75), H aliph. α (5H, ms, 2,5 à 3,0)
autres H aliph. (6H, ms, 1,2 à 2,4)

UV-vis. (alcool 96) : λ max = 404, ε = 8200.

III - SYNTHESE DE X

Dans un erlen de 250cm3, on introduit 1g (= 0,36 x 10^{-2} mole) d'azatriène 18a et 0,15g de potasse (∿ 3/4 équivalent) dissous dans 100cm3 de méthanol. On agite la suspension pendant 5 à 6 heures, à température ordinaire. Lorsque l'azatriène initial a disparu (contrôle par CCM), on neutralise la solution par quelques gouttes d'acide acétique glacial, et on la concentre sous vide, en évitant de trop chauffer. Après refroidissement, il précipite 450mg de produit X.

X ($C_{17}H_{20}N_4O$) - F = 190-2°C (MeOH)

IR (KBr) : 3450 (OH) ; 2150, 2190 (CN)

RMN ^1H : non résolu

UV-vis. (alcool 96) : λ max = 577nm, ε = 71100.

IV - AMINO-3, CARBAMOYL-2 OXO-4 hexahydro-5,6,6a,7,8,9 benzo [d,e] QUINOLEÏNE 45.

Dans un erlen de 500cm3, on dissout 5g de pyridine 41 dans 150cm3 d'acétone. Sous agitation on ajoute 50cm3 d'H_2O_2 30% et 5ml de NaOH 2N. Après 1h1/2 de réaction à température ordinaire, il précipite un produit jaune que l'on filtre et qu'on lave à l'eau. Après sèchage, on recueille 5g d'amide 45 purifié par lavage dans le méthanol à chaud.

45 (Rendt = 92% ; F = 260-1°C)

IR (KBr) : 3450, 3280 (NH_2 + $CONH_2$) ; 1670 (C = O + $CONH_2$)

RMN ^1H (DMSO) : mal résolu.

- SYNTHESE DES PYRIDINES STEROÏDES 47

a) pyridine 47a dérivant de la cholesténone.

Dans un autoclave Thiedig de 125ml, on place 0,5g d'azatriène 20a en suspension dans 70cm3 de méthanol et on ajoute 2ml d'une solution méthanolique d'ammoniac 4N. On chauffe l'autoclave dans un bain d'huile à 120°C pendant une quinzaine d'heures. La solution orange résultante est évaporée sous vide et le résidu, dissous dans le minimum de chlorure de méthylène, est soumis à une chromatographie en phase liquide, sur une colonne Merck prête à l'emploi (dimension C, gel de silice 60). L'éluant utilisé est le chloroforme.

On recueille ainsi 0,130g de pyridine 47a pure sous forme d'un solide jaune.

47a ($C_{30}H_{43}N_3O$) - F = 212-5°C

IR (KBr) : 3440, 3350 (NH_2), 2265 (CN) 1670 (C = O)

RMN ^1H ($CDCl_3$) : NH_2 (2H, ms, 6,75) ; H aliph. (41H, ms, 0,7 à 3).

b) Pyridine 47b dérivant de la testostérone.

La réaction s'effectue dans les mêmes conditions que pour 47a, sur 0,5g d'azatriène 20c. La solution résultante est concentrée et la pyridine 47b précipite au refroidissement. On recueille ainsi 0,145g de produit jaune-orangé.

47b ($C_{22}H_{27}N_3O_2$) - F = 267,5°C (M) (alcool 96)

IR (KBr) : 3425, 3340 (NH_2 + OH) ; 2250 (CN) 1670 (C = O)

RMN (DMSO) : NH_2 (2H, s, 7,45) ; OH (1H, d, 4,4) H aliph. (24H, ms, 0,5 à 3,6).

VI - SYNTHESE DE LA PYRAZINE 48

Dans un erlen de 100cm3, on introduit 0,250g d'azatriène 21 en solution dans 40cm3 d'un mélange CH_2Cl_2-CH_3OH 1/1. On ajoute 2ml d'une solution méthanolique d'ammoniac 4N et on agite pendant 2h. Après évaporation partielle du solvant, il précipite 0,180g de pyrazine 48 (Rdt = 80%).

48 ($C_{30}H_{43}N_4$) - F = 225,4°C (M)

IR (KBr) : 3400, 3200 (NH_2), 2225 (CN)

RMN (DMSO) : spectre mal résolu.

Tableau XV

Analyses élémentaires

Produits	% C		% H		% N	
	Calculé	Trouvé	Calculé	Trouvé	Calculé	Trouvé
40	69,0	69,19	6,20	6,15	24,80	24,76
41	68,70	68,58	5,72	5,85	18,50	18,64
X	69,0	68,52	6,75	5,75	18,90	18,63
45	63,60	62,53	6,12	6,11	17,15	16,90
47a	78,10	77,95	9,33	9,24	9,10	9,29
47b	72,20	71,15	7,40	7,64	11,50	11,33
48	78,50	78,16	9,37	8,84	12,20	12,27

CHAPITRE IV

AUTRES PROPRIETES DES AZATRIENES

INTRODUCTION

Dans les chapitres précédents, nous avons examiné la réactivité des azatriènes en milieu basique, ce qui nous a permis d'accéder à des structures bien définies et souvent originales.

Dans ce chapitre, nous décrirons des essais divers qui compléteront la connaissance des propriétés chimiques de ces systèmes.

Nous examinerons successivement le comportement des azatriènes dans les milieux acides, puis leur stabilité à la lumière, et enfin leurs propriétés tinctoriales.

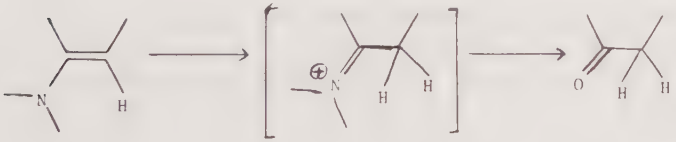
Ces essais n'ont pas été poursuivis de façon exhaustive et n'ont d'autre but que de donner des indications utiles dans la manipulation de ces azatriènes.

I - COMPORTEMENT EN MILIEU ACIDE

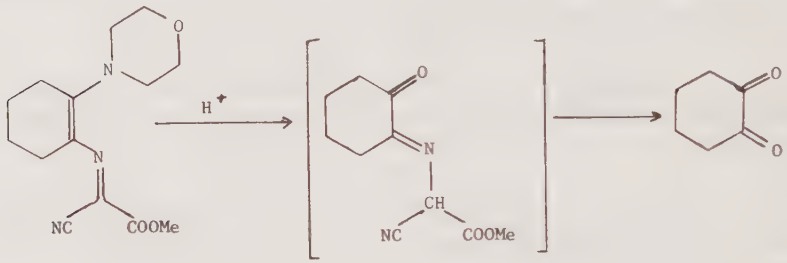
Afin de compléter notre étude des propriétés chimiques des azatriènes, nous avons examiné leur comportement dans certains milieux acides.

Le squelette azatriénique peut être rapproché de structures ènes- ou diènamines.

En milieu acide, les ènamines subissent une hydrolyse de la fonction immonium résultant de la protonation du carbone en β de l'azote (39, 40, 41) selon le schéma réactionnel suivant :



Les azadiènes subissent eux aussi une hydrolyse acide. Le processus réactionnel s'apparente à celui des ène- ou diènamines, à savoir protonation du carbone malonique, suivie de l'hydrolyse des deux fonctions azométhiniques présentes pour aboutir à l'α-dicétone 49 (42).



49

Un processus analogue peut être envisagé à priori pour les azatriènes.

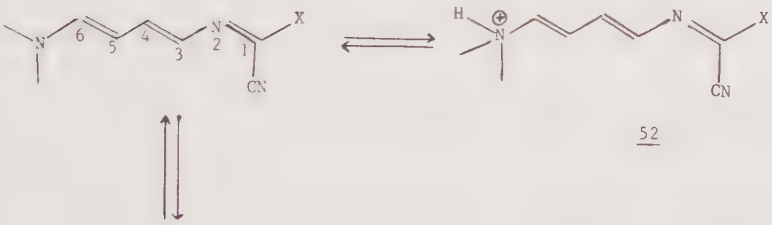
La protonation réversible des carbones 1, 3 ou 5, suivie de l'hydrolyse de la fonction azométhinique ainsi formée, conduirait à la cétone 50 ou à l'un des tautomères correspondants. Une hydrolyse ultérieure fournirait la γ-dicétone insaturée 51.

Une autre possibilité serait la protonation réversible de l'azote du groupe amino en 6 conduisant à un sel d'ammonium 52.

Toutes ces possibilités sont résumées dans le tableau ci-dessous :

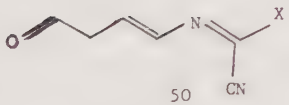
Tableau XV

Possibilités réactionnelles des azatriènes en milieu acide.



Dérivés protonés 1,3 ou 5.

hydrolyse



ou tautomères

50

51

Enfin, dans le cas des dérivés cyanesters (X = COOR), une hydrolyse de la fonction ester n'est pas à écarter.

Résultats

Nous avons examiné le comportement de tous les azatriènes en milieu acide aqueux (HCl 2N) et acide trifluoracétique, à température ordinaire.

Remarquons tout d'abord que ces produits sont insolubles dans l'eau.

a) Dans HCl 2N, la solubilité varie en fonction du type d'azatriène, du groupe amino, et du substituant X.

On obtient des solutions jaunes ou oranges, preuve d'un changement profond de conjugaison.

Par neutralisation immédiate au carbonate de sodium à 10%, les azatriènes sont reprécipités.

Par contre un traitement acide plus long conduit à une dégradation de tous les azatriènes. Les essais d'extraction à l'éther des solutions acides ont en effet montré la présence de toute une série de produits, observés en CCM. Ces produits n'ont malheureusement pas pu être séparés. Par augmentation de la température, on accélère le processus de dégradation.

En comparant les comportements des azatriènes entre eux, on peut faire les constatations suivantes :

- les azatriènes dérivant de l'isophorone sont beaucoup moins solubles (0,2 à 0,5g/l suivant les substituants) et résistent plus longtemps dans HCl 2N que les azatriènes des séries octalone et stéroïdes (2,5 à 10g/l suivant les substituants).

- les azatriènes pyrrolidino sont moins solubles que les dérivés morpholino, toutes choses étant égales par ailleurs (type, substituant X).

- enfin les azatriènes à substituant X = COOR sont plus solubles que les azatriènes dinitriles.

b) Dans l'acide trifluoracétique à 98%, tous les azatriènes, sans exception, sont très solubles (100 à 500g/l) en donnant des solutions orangées. Tous sont également reprécipités par neutralisation immédiate au carbonate (essais effectués sur quelques gouttes de solutions concentrées traitées au carbonate 10% avec réapparition de l'azatriène initial).

Comme précédemment un traitement acide plus long conduit à une dégradation en plusieurs produits non définis.

II - STABILITE A LA LUMIERE

La constatation fortuite de la décoloration progressive d'une solution alcoolique d'un azatriène, laissée sur la paillasse du laboratoire pendant quelques jours, nous a conduits à contrôler la stabilité à la lumière des azatriènes en solution dans différents solvants.

Un des buts de nos essais est donc la mise en garde de manipulateurs éventuels des azatriènes contre l'instabilité de ces produits en solution.

Ces essais ont été effectués dans deux solvants : le méthanol et le chlorure de méthylène.

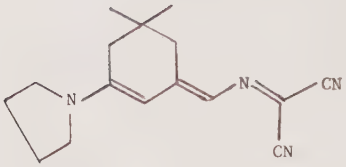
Comme déjà mentionné précédemment, ces azatriènes sont des produits très conjugués et par conséquent très colorés en solution (rouges ou violets).

Dans le tableau suivant, nous indiquons le temps nécessaire pour arriver à une décoloration complète de solutions à 0,5g/l, abandonnées dans des tubes à essais pyrex fermés sur la paillasse du laboratoire. Il faut noter que les mêmes solutions conservées dans un placard à l'abri de la lumière du jour, n'évoluent pas.

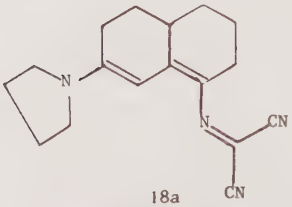
Les temps de stabilité, donnés dans le tableau XVI n'ont en eux-mêmes aucune signification précise ; ils n'ont qu'une valeur comparative entre les différents types d'azatriènes.

Tableau XVI

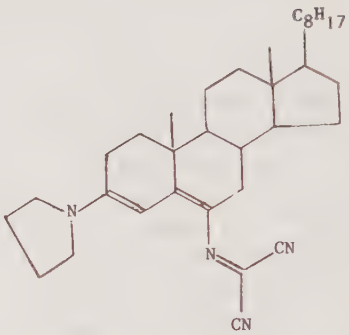
Stabilité à la lumière des azatriènes



16a



18a



20a

Azatr.	Durée en jours	
	CH_3OH	CH_2Cl_2
16a	18	20
18a	13	15
20a	8	11

De ce tableau, nous pouvons tirer un certain nombre d'enseignements :

- Tous ces azatriènes se caractérisent par une instabilité plus ou moins marquée à la lumière en solution. Cette instabilité dépend en particulier du solvant utilisé.

- En comparant les différents types d'azatriènes entre eux, on constate, que pour un même solvant, les azatriènes dérivant de l'isophorone sont les plus stables, alors que les azatriènes stéroïdes sont les plus

rapidement décolorés ; les azatriènes de la série de l'octalone ont une stabilité intermédiaire.

Cette étude de la stabilité des solutions azatriéniques à la lumière mériterait toutefois un développement plus systématique, en particulier la stabilité en fonction de la polarité du solvant. L'utilisation d'une irradiation plus puissante serait souhaitable pour une étude plus complète et plus précise.

Par manque de temps, nous n'avons pu mener à bien ce projet.

III - PROPRIETES TINCTORIALES

Compte-tenu de la nature colorée des azatriènes étudiés et de leurs coefficients d'absorption exceptionnellement élevés, il était tentant de tester ces produits quant à leurs aptitudes tinctoriales.

Des essais de teinture de fibres synthétiques ont donc été réalisés dans les laboratoires d'application de la firme CIBA-GEIGY à Bâle avec les azatriènes 16a et 18a.

Du point de vue affinité tinctoriale, ces deux azatriènes conviennent à la teinture des fibres de polyesters et des films d'acétate de cellulose, en conduisant à des supports de couleur rose ou violacée.

Par contre, les supports ainsi teints, soumis aux essais de solidité à la lumière dans un appareil xénotest, se sont vus attribuer la note la plus basse (note 1), ce qui exclue une utilisation commerciale de ces substances.

Il est intéressant de constater que la mauvaise solidité à la lumière constatée sur fibre textile recoupe les résultats mentionnés précédemment pour les azatriènes en solution.

CONCLUSION

Cette étude nous a permis de mettre en évidence les résultats suivants :

- Les azatriènes sont généralement solubles dans les milieux acides et présentent donc des propriétés basiques. Mais les solutions salines ainsi obtenues sont peu stables, vraisemblablement par suite de l'hydrolyse du système azoté. Aucun produit d'hydrolyse défini n'a toutefois été isolé.

- En solution dans les solvants organiques ou sur support de fibres textiles, ces azatriènes subissent une dégradation photochimique.

Une étude photochimique de ces systèmes serait probablement intéressante.

- Enfin, si l'affinité pour les fibres de polyester et les films d'acétate de cellulose permet la teinture de supports textiles, la solidité à la lumière des systèmes "fibre - colorant" est trop mauvaise pour envisager l'utilisation des azatriènes en tant que colorants.

CONCLUSION GENERALE

Nous résumons, dans la conclusion, les principaux résultats obtenus au cours de cette étude.

1) Les dérivés isonitrosomaloniques tosylés réagissent avec les diènamines de façon préférentielle sur la position δ par rapport à l'amine, pourtant la moins nucléophile, mais également la moins encombrée. L'effet stérique semble donc jouer un rôle plus important que le facteur électronique dans cette substitution.

   On a ainsi obtenu des squelettes azatriéniques très conjugués. Les différents problèmes configurationnels posés par ces azatriènes ont pu être résolus grâce en particulier à la spectrométrie U.V.-visible.

2) Le comportement des azatriènes en milieu basique est fonction de leur substitution (présence d'un méthyl actif dans certains cas) et surtout de leur configuration.

   On a pu ainsi accéder essentiellement à trois nouvelles structures :

   - des cyano-2 amino-3 pyridines substituées
   - des azatriénones polysubstituées
   - des cyano-2 amino-3 acyl-4 pyridines polycycliques.

   Certaines de ces pyridines ont pu être cyclisées en utilisant les groupements fonctionnels présents, par exemple en triaza-1,5,8 phénanthrène, système hétérocyclique non connu jusqu'à présent.

   Enfin nous avons mis en évidence une oxydation curieuse d'un système ènaminique par l'eau oxygénée.

3) La solubilité des azatriènes dans les milieux acides, avec disparition de leur coloration, indique des propriétés basiques. Mais les solutions salines obtenues sont peu stables et se dégradent en plusieurs produits non définis, probablement par hydrolyse du système azoté.

4) En solution dans les solvants organiques, ces systèmes subissent une dégradation à la lumière.

Enfin, les azatriènes présentent une certaine affinité pour les fibres textiles synthétiques. Néanmoins la mauvaise solidité à la lumière des systèmes "fibre-colorants", ainsi obtenus, ne permet pas l'utilisation des azatriènes en tant que colorants.

Pour conclure, nous ne pouvions passer sous silence l'aide précieuse de la spectrométrie de RMN ^{13}C pour l'élucidation d'une structure particulièrement délicate.

BIBLIOGRAPHIE

1) J.P. SCHOENI et J.P. FLEURY, Tetrahedron 1975, 31, 671.

2) H.O. HUISMAN, Angew. Chem. 1971, 83, 511.

3) STORK, BIRNBAUM, Tetrahedron Letters, 1961, 313.

4) N.F. FIRREL, P.W. HICKMOTT, J. Chem. Soc. (C), 1968, 2320.

5) A.J. BIRCH, EG. HUTCHINSON, G. SUBBA RAO, Chem. Comm., 1970, 657.

6) F. SCHNEIDER, A. BOLLER, M. MULLER, P. MULLER, A. FÜRST, Helv. Chim. Acta 1973, 56, 2396.

7) G. OPITZ, W. MERZ, Ann. Chem. 1962, 652, 139.

8) N.F. FIRREL, P.W. HICKMOTT, J. Chem. Soc. (B) 1969, 293.

9) H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim. 1971, 112.

10) A.J. BIRCH, E.G. HUTCHINSON, G. SUBBA RAO, J. Chem. Soc. (C), 1971, 637.

11) A.J. BIRCH, E.G. HUTCHINSON, J. Chem. Soc. Perkin I, 1973, 1757.

12) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSKOWICZ, R. TERREL, J. am. Chem. Soc. 1963, 85, 207.

13) HEYL, HERR, J. am. Chem. Soc. 1953, 75, 1918.

14) HEYL, HERR, J. am. Chem. Soc. 1953, 75, 5927.

15) JOHNSON, HERR, BABCOCK, J. am. Chem. Soc. 1956, 78, 430.

16) R.B. WOODWARD, J. am. Chem. Soc., 1941, 63, 1123.

17) N.F.FIRREL, P.W. HICKMOTT, B.J. HOPKINS, J. Chem. Soc. (B), 1971, 351.

18) EL. ELIEL : "Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen" Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966, p. 395.

19) J.M. BIEHLER, J. PERCHAIS, J.P. FLEURY, Bull. Soc. Chim. Fr. 1971, 7, 2711.

20) J.P. SCHOENI, Thèse 2e chapitre, Mulhouse 1974.

21) M. LANG et J.P. FLEURY, Tetrahedron Letters 1974, 3967.

22) L.J. BELLAMY, The Infra-red Spectra of Complex Molecules, London : Methuen, N.Y. : J. WILEY, p. 268

23) J.B. STOTHERS, Carbon-13 NMR Spectroscopy, 1972, A.P. - New York and London, p. 283.

24) B. MEYER, Thèse, Mulhouse 1974

25) C.N.R. RAO, Chemical applications of IR. Spectroscopy 1963, A.P. New-York and London, p. 201.

26) J.P. SCHOENI, H. FRITZ, J.P. FLEURY, Tetrahedron, sous presse.

27) B. RADZISZEWSKI, Ber. 1885, 18, 355.

28) K.B. WIBERG, J. am. Chem. Soc., 1953, 75, 3961.

29) PAYNE, WILLIAMS, J. org. Chem. 1961, 26, 651.

30) PAYNE, WILLIAMS, J. org. Chem. 1961, 26, 659.

31) PAYNE, Tetrahedron, 1962, 18, 763.

32) J.P. FERRIS, L.E. ORGEL, J. am. Chem. Soc. 1966, 88, 3829.

33) M.L. MARTIN et G.J. MARTIN, Manuel de résonance magnétique nucléaire AZOULAY, Editeur, Paris 1971, p. 49.

34) Varian, NMR Spectra Catalog, vol II, N° 557.

35) Sadtler, Standard NMR Spectra, N° 6804.

36) M. LANG, Thèse, Mulhouse 1975

37) J. MARCH, Advanced Organic Chemistry, Mc Graw-Hill Book Company, 1968, p. 3

38) C.N.R. RAO, Chem. appl. of IR. Spectroscopy, 1963, AP. New-York and London p. 201, 202.

39) A.G. COOK, Enamines, DEKKER N.Y. 1969, p. 101 à 112.

40) G. OPITZ, H. HELLMANN, and H.W. SCHUBERT, Ann. Chem., 1959, 623, 117.

41) G. OPITZ, A. GRIESINGER, Ann. Chem. 1963, 665, 101.

42) J.P. SCHOENI, Thèse 3e chapitre, Mulhouse 1974.

TABLE DES MATIERES

		Pages
INTRODUCTION		1
CHAPITRE I.	: Synthèse d'aza-2 triènes-1,3,5	3
	1) Diènamines de départ	6
	2) Résultats	10
	3) Structure des azatriènes	13
	Conclusion	18
	Partie expérimentale	19
CHAPITRE II.	: Réactivité des azatriènes dérivés d'isophorone en milieu basique	24
	1) Cyclisation en pyridines	28
	2) Action de l'ion hydroxyle sur l'azatriène 16a	30
	3) Réactivité des pyridines 22	38
	Conclusion	45
	Partie expérimentale	47
CHAPITRE III.	: Réactivité des azatriènes dérivés d'octalone et de stéroïdes en milieu basique	55
	1) Cyclisation en pyridines des azatriènes dérivés d'octalone	58
	2) Cyclisation en pyridines des azatriènes stéroïdes	68
	Conclusion	71
	Partie expérimentale	72
CHAPITRE IV.	: Autres propriétés des azatriènes	76
	1) Comportement en milieu acide	77
	2) Stabilité à la lumière	81
	3) Propriétés tinctoriales	83

Pages

Conclusion 84

CONCLUSION GENERALE 85

BIBLIOGRAPHIE 87

N° d'ordre : 62
N° d'enregistrement CNRS : A.O. 12031
Vu le Président du Jury
Mulhouse, le 11 Octobre 1975
Mme M. BRINI

Vu et permis d'imprimer
Mulhouse, le 11 Octobre 1975

Le Président du l'Université
du Haut-Rhin